

Л.А. Блюменфельд

**Решаемые
и
нерешаемые
проблемы**

БИОЛОГИЧЕСКОЙ

ФИЗИКИ



УРСС

Л. А. Блюменфельд

**Решаемые
и нерешаемые
проблемы
биологической
физики**

Москва • 2002



УРСС

Блюменфельд Лев Александрович

Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. — М.: Едиториал УРСС, 2002. — 160 с.

ISBN 5–354–00121–8

Книга посвящена анализу ряда фундаментальных проблем биофизики, объектом которой являются живые системы. Чтение этой книги не предполагает специального биологического или физического образования; в некоторые главы включены основы тех областей физики, биофизики и биохимии, которые непосредственно связаны с обсуждаемыми проблемами.

В первой части монографии изложена краткая история биологической физики, рассмотрены основные понятия и законы термодинамики и статистической физики, а также описаны великие парадоксы физики, анализ которых имеет принципиальное значение для понимания сути некоторых важнейших проблем биологической физики.

Вторая часть книги посвящена анализу некоторых «решаемых» задач биофизики, связанных с выяснением молекулярных механизмов ферментативного катализа и преобразования энергии в живой клетке, а также проблеме сверхслабых взаимодействий, влияющих на биохимические, физиологические и физико-химические процессы.

В третьей части монографии рассмотрены две проблемы в науке о живой материи, решение которых требует принятие новых недоказуемых законов, новых принципов. Этими «нерешаемыми» проблемами биологической физики, по мнению автора, являются проблема первых стадий прогрессивной биологической эволюции и проблема индивидуального сознания.

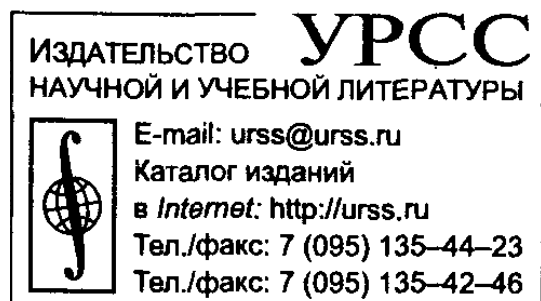
Монография адресована научным сотрудникам и преподавателям, аспирантам и студентам, а также широкому кругу читателей, всем, кого интересуют проблемы биологической физики и смежных с ней областей естествознания.

Издательство «Едиториал УРСС». 117312, г. Москва, пр-т 60-летия Октября, 9.

Лицензия ИД № 05175 от 25.06.2001 г. Подписано к печати 03.09.2002 г.

Формат 60×90/16. Тираж 2000 экз. Печ. л. 10. Зак. № 47.

Отпечатано в типографии ООО «Рохос». 117312, г. Москва, пр-т 60-летия Октября, 9.



ISBN 5–354–00121–8

Оглавление

Предисловие	5
Часть I	
Предварительные замечания	8
Глава 1. Краткая история биологической физики	9
Глава 2. Основы термодинамики и статистической физики	13
2.1. Термодинамика	13
2.1.1. Первый закон термодинамики	14
2.1.2. Несколько определений	15
2.1.3. Энтропия и второй закон термодинамики	20
2.1.4. Свободная энергия и термодинамический потенциал	25
2.2. Основы статистической физики	27
Глава 3. Великие парадоксы физики и биофизические проблемы . .	30
3.1. Парадокс джинна	30
3.2. Парадокс Лапласа	31
3.3. Парадокс Максвелла	33
3.4. Парадокс Гиббса	36
3.4.1. Введение	36
3.4.2. Что такое конструкция?	38
3.4.3. Различие между частицами как элемент конструкции	39
3.4.4. Парадокс Гиббса как результат несовместимости требований, предъявляемых к конструкции	41
3.5. Парадоксы Лошмидта и Цермело	43
3.5.1. Описание парадоксов	43
3.5.2. Спиновое эхо и парадокс Лошмидта	44

Часть II

Основные решаемые проблемы биологической физики	52
Введение. Смысл слов	53
Глава 4. Проблема стрелок на биохимических схемах реакций	54
4.1. Постановка проблемы	54
4.2. Как? Почему? Зачем?	56
4.3. Молекулярные машины	57
4.4. Основы термодинамики и кинетики химических реакций	59
4.5. Ферментативный катализ	65
4.6. Неравновесные состояния белков и их релаксация	70
4.7. Макроскопические и молекулярные машины. Идеи МакКлэйра	83
4.8. Мембранное фосфорилирование и электронный транспорт	87
4.9. Элементарный акт функционирования АТФсинтазы	101
4.10. Стационарное мембранное фосфорилирование	107
4.11. Самый маленький электрический мотор в природе	110
Глава 5. Проблема сверхслабых взаимодействий	115
5.1. Действие биологически активных агентов в сверхнизких дозах на биохимические и физиологические процессы	115
5.2. Макроскопические флуктуации результатов измерений. Эффект Шноля	121

Часть III

Нерешаемые проблемы биологической физики	132
Повторим смысл выражения «нерешаемые проблемы»	133
Глава 6. Проблема первых стадий прогрессивной биологической эволюции	134
Глава 7. Проблема индивидуального сознания	144
7.1. Наука и религия	144
7.2. Заключительные замечания	149
Литература	152

Предисловие

О всемогуществе науки

Джинн: «Я сделаю все, что ты пожелаешь!»

Марк Твен (свистит): «Пришей к этому пуговицу».

О научных открытиях

Это удивительно, что Колумб открыл Америку.

Еще более удивительно было бы, если бы он проплыл мимо.

Марк Твен

Эта книга является переводом монографии, выходящей в ближайшее время в издательстве “Springer-Verlag”, New York Division.

В течение более 50 лет я работал в области науки, называемой биологической физикой, и учил студентов основам этой науки. Биофизика — довольно странная область знания. Множество ученых уверенно называют себя биофизиками, публикуется множество учебников, монографий, журналов и статей, посвященных биофизике, во многих университетах есть кафедры биофизики. Мне кажется, тем не менее, что до настоящего времени нет общепринятого определения науки «биологическая физика». Классификация наук определяется предметом исследования. Объект исследования биологии — живые системы.

Биофизика — это область биологии, в которой должны предпочтительно работать ученые, имеющие фундаментальное физическое образование.

Эта часть биологии быстро расширяется и, вероятно, в этом столетии займет почти весь объем науки о живой материи.

Физик, начинающий изучать живые объекты, испытывает, как правило, ощущение чуда. Упорядоченные в пространстве и времени, например, процессы митоза и мейоза настолько отличаются от процессов, наблюдаемых в обычных физических экспериментах, что неизбежно возникает вопрос: не нуждаемся ли мы в особой физике живой материи, законы которой отличаются от законов, преподаваемых в школах и университетах.

В одной из моих книг, посвященных биофизическим проблемам [1], я написал: «Для полного описания и понимания строения и функционирования всех существующих биологических систем в принципе вполне достаточно известных нам основных законов физики». Сегодня я не вполне в этом уверен.

В этой монографии мы будем касаться только фундаментальных аспектов биофизики. Строго говоря, наука может быть только фундаментальной. Прикладной науки не существует. Есть только наука и ее приложения. В одном из своих романов американский писатель Митчелл Уилсон сказал, что ученым называется человек, умеющий узнавать новое, а инженером — человек, умеющий делать новое. Это разные профессии.

Читатель этой книги может не иметь специального биологического или физического образования. Поэтому в текст некоторых глав включены основы соответствующих областей науки, связанные с обсуждаемыми проблемами. Специалисты могут их пропустить. С другой стороны, некоторые части монографии потребуют от читателя специальной подготовки в различных областях физики и биохимии. Читатель, интересующийся главным образом общими проблемами, может также их игнорировать.

Выражаю искреннюю благодарность моим многолетним сотрудникам, работа с которыми сделала возможным развитие идей, лежащих в основе этой монографии: Симону Шнолю, Александру Тихонову, Энно Рууге, Леониду Яковенко, Всеволоду Твердислову. Их замечания, касающиеся отдельных глав книги, позволили внести в текст необходимые поправки. Моя глубокая благодарность Ольге Самойловой,

Александру Конрадову, Ларисе Байдер, Зое Куроптевой и Фазоилу Атаулаханову за техническую помощь.

Некоторые главы книги в какой-то степени повторяют описания экспериментов, выполненных при участии моих сотрудников в Академии наук и МГУ. Все они отражены в списке литературы.

Часть I

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Краткая история биологической физики

Полная история биофизики до сих пор не была написана, вероятно, из-за отсутствия общепринятого определения. Я попытаюсь здесь описать некоторые события, определяющие, с моей точки зрения, постепенное или быстрое подключение физических подходов к решению проблем биологии.

Вероятно, первым, кто сказал, что живые объекты подчиняются тем же законам и содержат те же частицы материи, что и неживые, был греческий философ Эпикур (примерно 300 лет до нашей эры). Существенный вклад в физиологическую оптику сделали грек Гален и его комментатор египтянин Алхазени. Они правильно описали возникновение изображения на сетчатке. Их работы были продолжены и развиты великим Леонардо да Винчи (1452–1519). Существенный вклад в будущую биофизическую науку внес один из учеников Галилея — Джованни Борели. Он детально описал структуру и работу мышцы животных.

Новую главу в историю биофизики (а также и физики) вписали Гальвани и Вольта. Эта история заслуживает более детального описания.

Гальвани (1737–1798), профессор университета в Болонье, обнаружил в 1780 году странное явление. Он изучал препарат мышцы лягушки, когда один из его помощников случайно коснулся нерва лягушки скальпелем. Это привело к сильному сокращению всей мышцы. Другой сотрудник Гальвани заметил, что это явление наблюдается только, когда рядом с препаратом находилась дающая искры «электрическая машина». С этого момента Гальвани начал свои знаменитые эксперименты по «животному электричеству». Главный

эффект был открыт, когда Гальвани обнаружил, что то же явление наблюдается, если спиной мозг лягушки соединить с другими частями препарата металлической проволокой. Среди других важных характеристик этого эффекта Гальвани отметил, что сокращение мышцы усиливается, если проволока состоит из двух разных металлов. Это означает, что Гальвани открыл не только «животное» электричество, но и то, что теперь называется контактным потенциалом (потенциалом Гальвани), возникающим при контакте двух металлов с разными значениями «работы выхода» (энергия, требуемая для выхода электрона из металла). Гальвани, однако, не обратил внимания на этот результат. Его главный (и вполне правильный) вывод заключался в том, что животное электричество имеет ту же природу, что и «машинное».

Александр Вольта (1745–1827) сначала не поверил результатам Гальвани. После воспроизведения их, однако, он по собственному утверждению перешел от недоверия к их полному признанию [2]. Тем не менее, Вольта не разделял взглядов Гальвани на «животное электричество» и считал лягушку просто чувствительным электрометром. Вольта продолжал свои исследования, достиг больших успехов в экспериментальном и теоретическом изучении контактного потенциала, создал «вольтаический столб», стал процветающим и знаменитым профессором.

Таким образом, Вольта победил в своем споре с Гальвани. Последний тоже продолжал свои исследования, но, благодаря большому авторитету Вольта, научное сообщество не приняло его результаты. Гальвани вынуждены покинуть университет, и через год он умер в бедности. Дискуссии между последователями обоих ученых продолжались до 1844 года, когда Карл Маттеучи опубликовал несколько статей, доказывающих существование биологического электричества с теми же свойствами, что и обычное «металлическое».

Исследования Гальвани создали два направления в науке: электрические явления в живой материи на разных уровнях организации и статическое электричество в физике. Я думаю, что именно с Гальвани началось реальное развитие биофизики.

В истории биофизики не так много событий, сравнимых по значению с описанными выше. Выбор между ними — личное дело автора.

С моей точки зрения следующим принципиальным шагом было появление знаменитой «зеленой тетради», опубликованной в 1935 году Тимофеевым-Ресовским, Циммером и Дельбруком [3]. В этой экспериментальной работе, сопровождаемой глубоким теоретическим анализом, были получены два существенных результата:

1. Скачкообразное изменение гена под действием ионизирующего излучения имеет квантовую природу, начинается с образования неравновесных энергизованных состояний гена и сравнительно редко приводит к наследуемым изменениям (мутациям) в атомной структуре гена.
2. Ген представляет собой небольшую компактную структуру, состоящую примерно из 10^3 атомов.

С моей точки зрения, важность этой работы для биологии сравнима со значением для физики знаменитых экспериментов Резерфорда по пропусканию α -частиц через тонкую пленку металла, которые привели к «солнечной» модели атома. «Зеленая тетрадь» вдохновила Эрвина Шредингера прочесть курс лекций в Тринити Колледже в Дублине в 1943 году, опубликованный затем в форме монографии [4]. Наиболее существенным в этой книге был глубокий анализ приведенных выше двух главных результатов «зеленой тетради».

Шредингер подчеркнул важную роль, которую играют в биологических процессах сравнительно небольшие атомные структуры, не участвующие в тепловом движении. Эта блестящая книга инициировала впоследствии постоянный приток профессиональных физиков в биологию и в значительной степени помогла создать современную биофизику.

Во второй половине XX века было опубликовано множество важных биофизических работ. Я ограничусь перечислением главных основополагающих событий.

Следующим фундаментальным шагом было открытие двойной спирали ДНК орнитологом Джеймсом Уотсоном и физиком Френсисом Криком [5]. Эта история описана в таком количестве научных и популярных публикаций, что повторять ее здесь нет необходимости.

В конце 1940 – начале 1950-х годов началось создание теории информации и применение ее в термодинамике и биофизике [6–8].

Мы вернемся к этому важному событию в главе 3 в связи с парадоксом Максвелла.

Вероятно, следующим важным шагом была разработка И. М. Лившицем нового подхода к статистической физике биополимеров, как к частично неравновесным (в кинетическом смысле) системам [9, 10]. Работа Лившица создала новую главу статистической физики: статистическая физика неупорядоченных систем, образующих, тем не менее, совокупность идентичных объектов. Детальное описание этих работ см. в монографии [1].

Закончим на этом описание важных событий в истории биофизики. Другие фундаментальные подходы и идеи, необходимые для понимания взглядов автора на решаемые и нерешаемые проблемы биофизики, обсуждаются в последующих главах.

Основы термодинамики и статистической физики

2.1. Термодинамика

Наиболее часто употребляемый термин в науке — «система». Начнем поэтому с определения. Системой называется набор реальных или воображаемых элементов, произвольно выбранных из окружающего мира. Этот набор является системой, если:

1. Задана связь между элементами.
2. Элементы системы считаются неделимыми. Конечно, в зависимости от изучаемой проблемы каждый элемент можно рассматривать, как отдельную систему.
3. С окружающим миром система взаимодействует, как одно целое.
4. В ходе эволюции во времени набор остается системой, если существует однонаправленное соответствие между старыми и новыми элементами. Это соответствие должно быть именно однонаправленным. В случае дивергенции новые элементы могут рассматриваться, как одна система, или вводиться понятие «субсистема».
5. В термодинамике и статистической физике (как, впрочем, и в любой области науки) существует два типа законов. Законы первого типа называются **принципами** или **постулатами**. Они являются обобщениями экспериментов или наблюдений и не могут быть логически доказаны. Законы второго типа могут быть логически выведены из законов первого типа.

Это означает, что наука описывает мир, но не объясняет его.

2.1.1. Первый закон термодинамики

Первый закон термодинамики — это принцип сохранения энергии. Термин «энергия» (от греческого “ $\epsilon\nu\rho\upsilon\lambda\alpha$ ”) известен всем, но истинный смысл его никто (включая автора) не понимает. Ричард Фейнман подчеркивает, что мы не знаем, что такое энергия. Это абстракция. Я думаю, что лучшую попытку определения энергии можно найти в блестящей книге Макса Планка [11]:

«Энергия (способность производить работу) системы в определенном состоянии есть измеренные в механических единицах значения всех действий, реализуемых вне системы, когда она переходит из этого состояния по любому пути к произвольно выбранному фиксированному нулевому состоянию».

Теперь можно сформулировать принцип сохранения энергии.

Энергия материальной системы в определенном состоянии относительно энергии другого определенного состояния имеет однозначное значение.

Используя язык математики, можно сказать, что энергия является полным дифференциалом.

Отметим, что эта общепринятая формулировка принципа сохранения энергии не всегда совместима с приведенным выше определением энергии, как способности производить работу. Мы вернемся позднее к этому вопросу.

Ярким примером того, что закон сохранения энергии — это только постулат, основанный на совместимости со всеми предыдущими наблюдениями, является история о кажущемся нарушении этого закона в экспериментах по β -радиоактивности в 30-х годах прошлого века. Нильс Бор (вполне компетентный физик!) высказал дерзкую идею, согласно которой закон сохранения энергии выполняется в микропроцессах только в среднем, но не в отдельных актах. Идея Паули об образовании нейтрино в актах β -распада и ее последующее экспериментальное подтверждение сняло этот вопрос. Теперь принято рассматривать любую попытку высказывать сомнение по поводу первого закона как «лженауку». Предположение Бора не противоречило никаким экспериментальным данным прошлого, оно не было лженаукой, оно было просто неверно.

2.1.2. Несколько определений

Продолжим теперь формулировки определений, полезных для понимания идей в последующих главах. Читатель должен иметь в виду, что эти определения и их интерпретация принадлежат к области классической термодинамики и могут оказаться не вполне верными для биологических систем.

Система называется **гомогенной**, если она состоит из одной фазы. Химические вещества в системе называются **компонентами**.

Система называется **гетерогенной**, если она состоит из нескольких фаз, т. е. частей, имеющих разные свойства и отделенных друг от друга четкими границами раздела. Толщина этих границ значительно меньше размера фаз.

Термодинамика изучает макроскопические системы, состоящие из огромного числа частиц. Размеры и времена жизни таких систем должны быть достаточно велики, чтобы их свойства могли быть измерены.

Состояние системы определяется значениями ее макроскопических параметров, т. е. количественными характеристиками ее свойств. Существуют два типа параметров: **экстенсивные** и **интенсивные**. Экстенсивные параметры, например энергия, объем и т. п., суммируются при объединении отдельных систем. Интенсивные параметры, например, давление, температура и т. п. выравниваются после объединения.

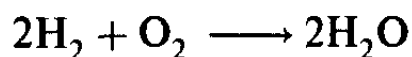
Общепринято считать, что все системы можно подразделить на три типа. **Изолированные** системы не способны обмениваться с окружением ни материей, ни энергией. Таких систем на самом деле нет. Эта идеализация позволяет упростить описание систем, слабо взаимодействующих с окружающим миром. Фактически это означает, что реальные системы рассматриваются в течение достаточно короткого промежутка времени, что позволяет пренебречь изменениями системы за счет взаимодействия с окружением. Такое ограничение времени наблюдения (как сверху, так и снизу) довольно часто возникает при рассмотрении энергии и ее трансформации.

Закрытые системы обмениваются с окружением энергией, но не материей.

Открытые системы обмениваются с окружением и материей, и энергией.

Состояния, в которых параметры системы не меняются во времени, называются **стационарными**. Стационарные состояния изолированных систем называются **равновесными**.

Понятие равновесия — это идеализация в том же смысле, что и понятие изолированных систем. Рассмотрим в качестве примера закрытый сосуд, содержащий смесь газообразных водорода и кислорода. При низких, например комнатных, температурах макроскопические параметры системы остаются постоянными практически сколь угодно долго. В этих условиях энергетически выгодное превращение



протекает неизмеримо медленно. Поэтому упомянутое выше ограничение во времени для изолированных систем следует дополнить аналогичным ограничением для равновесных систем. Система находится в равновесном состоянии, если ее термодинамические параметры не претерпевают **измеримых** изменений за время наблюдения.

Несколько слов о неравновесных стационарных состояниях. В некоторых условиях, как в вышеприведенном примере, их можно считать равновесными. Это не исключает того, что рассматриваемая система имеет более стабильное, «более равновесное» состояние, недостижимое в исходных условиях, но легко доступное в других, позволяющих преодолеть кинетический барьер. При таком подходе мы можем сказать, что смесь водорода с кислородом находится в неравновесном состоянии, отделенном от равновесного высоким кинетическим барьером, который препятствует релаксации системы к равновесию. Такие кинетически неравновесные состояния и их релаксация играют важную роль в биологических системах. Их следует отличать от термодинамически неравновесных систем, которые остаются в неравновесном состоянии благодаря постоянному поступлению материи или энергии из окружения. Типичный пример приведен на рис. 2.1. Металлический брусок нагревается с одного конца. Неравномерное распределение температуры сохраняется, пока нагрев постоянен.

Очень важно в термодинамических проблемах взаимодействие изучаемой системы (классической или квантовой) с большим диссипативным окружением. В зависимости от масштаба энергии это окружение можно называть физическим вакуумом или термостатом.

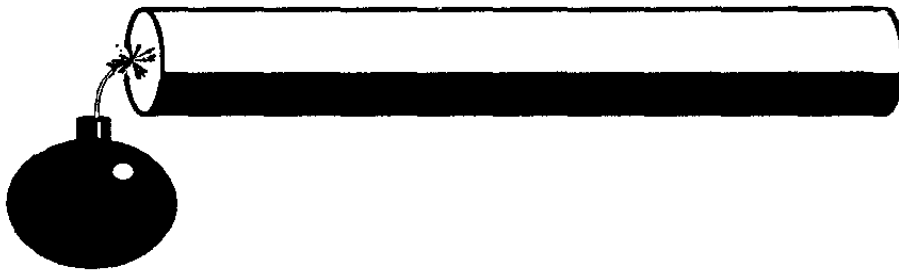


Рис. 2.1. Пример стационарного неравновесного состояния

Термостат взаимодействует с изучаемой системой благодаря тепловому контакту и настолько велик, что тепловой обмен с системой не меняет его температуру.

Удобно рассмотреть основные законы и уравнения термодинамики на примере идеального газа. Идеальный газ — это система, состоящая из невзаимодействующих частиц (допустимы только упругие столкновения). Размеры частиц пренебрежимо малы по сравнению с размерами системы. Их можно считать материальными точками. В то же время они не исчезающе малы, поскольку сталкиваются.

Уравнения, связывающие термодинамические параметры системы, называются уравнениями состояния. Если мы выберем в качестве параметров объем (V), давление (p) и температуру (T), то уравнение состояния можно записать в виде:

$$f(V, p, T) = 0. \quad (2.1)$$

Здесь T — температура в абсолютных градусах (шкала Кельвина). Для идеального газа уравнение состояния (уравнение Клайперона):

$$pV = nRT. \quad (2.2)$$

Здесь n — число молей газа, а R — универсальная газовая постоянная (8,31431 Дж/моль).

Термодинамика изучает не только состояния систем, но и процессы перехода между ними. Различают равновесные и неравновесные процессы. Рассмотрим в качестве примера процессы расширения и сжатия идеального газа при постоянной температуре. В этом случае кривая $p-V$ является гиперболой:

$$p = \frac{\text{const}}{V}. \quad (2.3)$$

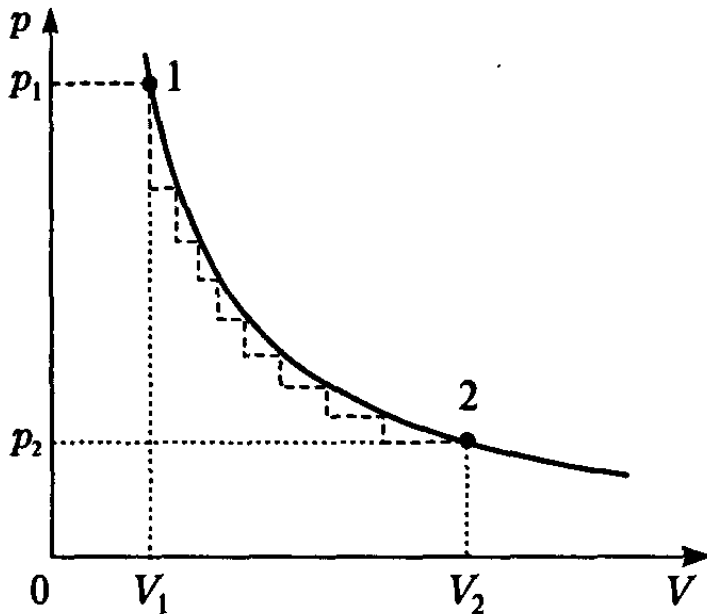


Рис. 2.2. Различные пути перехода между состояниями (p_1, V_1) и (p_2, V_2)

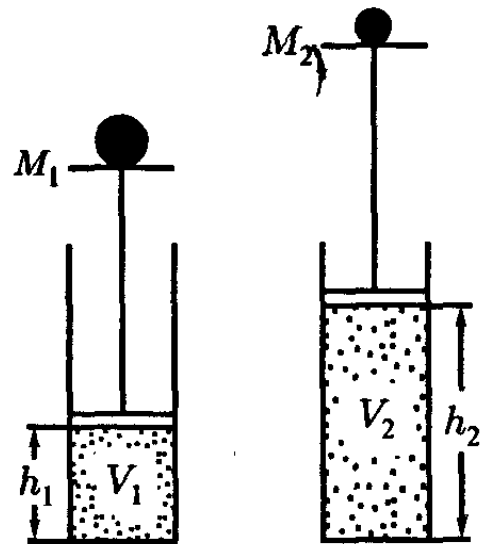


Рис. 2.3. Устройство для получения работы при расширении газа

На рис. 2.2 представлена эта кривая (сплошная линия) для перехода между состояниями (p_1, V_1) и (p_2, V_2) . Для реализации этого процесса можно использовать цилиндр с поршнем в термостате (рис. 2.3). Под поршнем (положение h_1) находится 1 моль идеального газа в объеме V_1 , при давлении p_1 , над поршнем — вакуум. Для того чтобы система находилась в равновесии, на поверхность поршня помещен груз M_1 , давление которого на поршень равно p_1 . Примем, что сам поршень ничего не весит, а трение пренебрежимо мало. Очевидно $p_1 = gM_1/A$, где g — ускорение силы тяжести, а A — площадь поверхности поршня. Заменяем мгновенно M_1 на меньший вес M_2 . Поршень поднимется до нового положения h_2 , и система затем перейдет в состояние (p_2, V_2) . При этом механическая работа по подъему груза M_2 на высоту h_2 компенсируется тепловой энергией, поступающей от термостата. Кривая этого процесса не совпадает с теоретической гиперболой. После мгновенного падения внешнего давления система переходит в неравновесное состояние (p_2, V_1) , а газ расширяется до равновесного состояния (p_2, V_2) . Такие переходы через промежуточные неравновесные состояния называются **неравновесными**.

Попробуем теперь постепенно уменьшать вес груза от M_1 до M_2 . Кривые перехода между начальным и конечным равновесными состояниями примут теперь форму последовательных ступенек, часть точек

которых лежит на теоретической гиперболе. В пределе мы достигнем гиперболы, все точки которой лежат на кривой равновесного процесса. В этом случае при переходе между фиксированными равновесными состояниями может быть произведена максимальная работа

$$A = RT \ln \left(\frac{M_1}{M_2} \right),$$

а тепловая энергия, перенесенная из термостата, будет равна

$$Q = RT \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right).$$

Аналогично можно проанализировать равновесный и неравновесные процессы сжатия идеального газа с увеличением веса груза от M_2 до M_1 с передачей тепла в термостат.

Понятие равновесного процесса является идеализацией, поскольку невозможно изменять параметры системы на бесконечно малую величину. Для многих физических и химических процессов эта идеализация вполне себя оправдывает. Мы увидим далее, что в биохимии и в биофизике она не всегда «работает».

Полная энергия системы за вычетом ее потенциальной и кинетической энергий, как целого, называется **внутренней энергией**, U . Согласно первому закону термодинамики внутренняя энергия системы в любом определенном состоянии не зависит от пути, по которому система достигла этого состояния. На математическом языке мы можем сказать, что U является полным дифференциалом, а ее изменение ΔU не зависит от пути перехода между двумя равновесными состояниями:

$$\Delta U_{1,2} = U_1 - U_2. \quad (2.4)$$

Внутренняя энергия является термодинамической функцией, т. е. функцией термодинамических параметров системы. Поскольку параметры идеального газа подчиняются уравнению (2.1), мы можем выбрать любую пару в качестве независимых аргументов, например,

$$U = f(p, V). \quad (2.5)$$

В ходе перехода между состояниями система может произвести работу, например, поднять груз за счет расширения газа, получив

тепловую энергию от термостата. Работа может быть произведена над системой (сжатие газа с передачей тепла в термостат). В дальнейшем мы будем считать работу, произведенную системой, **положительной**, а работу, произведенную над системой, — **отрицательной**. Тогда

$$\Delta U_{1,2} = U_2 - U_1 = Q_2 - Q_1 - A = \Delta Q - A. \quad (2.6)$$

В дифференциальной форме

$$dU = \delta Q - \delta A. \quad (2.7)$$

Заметьте, что перед U стоит символ d , а перед Q и A — символы δ . Внутренняя энергия является функцией точки, а ее бесконечно малое изменение — полным дифференциалом. Работа и теплота и их изменения могут зависеть от пути перехода. Для механической работы

$$\delta A = p dV \quad (2.8)$$

и

$$\delta Q = dV + p dV. \quad (2.9)$$

В этом случае A и Q являются полными дифференциалами, если либо p , либо V — постоянны.

Теплота, полученная системой, может привести к увеличению ее внутренней энергии (например, к повышению температуры) и/или к производству работы.

2.1.3. Энтропия и второй закон термодинамики

На рис. 2.4 представлен проект вечного двигателя второго рода. Конусообразный туннель соединяет два сосуда с газом. Внутри туннеля установлен пропеллер (рис. 2.4 а). Давления газа в обоих сосудах, их

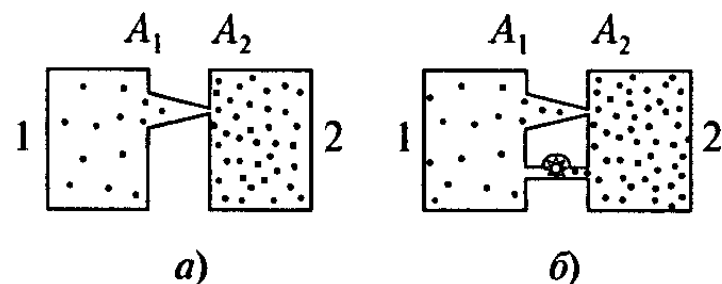


Рис. 2.4. Проект вечного двигателя второго рода

объемы и температуры одинаковы. Очевидно, число молекул, поступающих за единицу времени из сосуда 1 в широкую апертуру A_1 , пропорционально площади A_1 , а число молекул, поступающих в туннель из сосуда 2 за единицу времени, пропорционально площади

апертуры A_2 . Поскольку $A_1 > A_2$, возникнет поток газа из сосуда 1 в сосуд 2, и пропеллер будет вращаться до тех пор, пока давление газа в сосуде 2 не скомпенсирует эффект повышенной апертуры сосуда 2. Это произойдет при выполнении условия $p_1/p_2 = A_2/A_1$. Тогда процесс остановится. Введем в устройство некоторое изменение (рис. 2.4 б). Соединим сосуды вторым туннелем с одинаковыми площадями апертуры, соединяющей туннель с обоими сосудами. Поскольку $p_2 > p_1$, то газ будет перетекать в сосуд 2 через эту вторую трубу. Циклический поток газа будет непрерывно поддерживаться, и вращающийся пропеллер будет непрерывно работать. Никакого нарушения принципа сохранения энергии здесь нет. Молекулы газа передают часть своей кинетической энергии пропеллеру, газ охлаждается и работа производится за счет внутренней энергии газа. Если объем газа достаточно велик или контакт с термостатом достаточно надежен, то мы получим практически вечный двигатель.

Очень жаль, что это устройство не будет работать. Ошибка была допущена в самом начале. Несмотря на разницу между A_1 и A_2 при равенстве температур, давлениях и объемах числа молекул, переносимых в оба сосуда за единицу времени, будут одинаковы (попробуйте это доказать!).

В литературе имеется огромное количество подобных проектов вечных двигателей второго рода. Источником энергии всегда служит термостат.

Возможность непосредственного использования теплосодержания для производства работы очень заманчива. При сгорании одного килограмма угля освобождается $3 \cdot 10^7$ Дж (8,3 кВт·ч). Теплосодержание одного кубического метра воды соответствует примерно одному миллиону джоулей. Запас тепловой энергии в мировом океане, таким образом, практически неисчерпаем. Если бы была возможность утилизировать хотя бы ничтожную долю этой энергии, все энергетические проблемы человечества были бы решены (понижение температуры океана на $0,1^\circ$ С дало бы больше 10^{20} кВт·ч). Подобные оценки не дают покоя многим людям, в том числе некоторым ученым.

Эти надежды напрасны. Их реализацию запрещает второй закон термодинамики. Чтобы понять сущность этого закона, рассмотрим следующий простой пример.

Таблица 2.1

Распределения	Количества реализаций
1. Все молекулы в R	1
2. Все молекулы в L	1
3. 1 молекула в R, 3 — в L	4
4. 1 молекула в L, 3 — в R	4
5. 2 молекулы в R, 2 — в L	6

Таблица 2.2

№ реализации	R	L
1	1, 2	3, 4
2	1, 3	2, 4
3	1, 4	2, 3
4	2, 3	1, 4
5	2, 4	1, 3
6	3, 4	1, 2

Закрытый объем поделен на две равные части перегородкой с отверстием. Всего в объеме содержатся четыре одинаковые молекулы идеального газа. Как они могут быть распределены между правой R, и левой L, частями системы? Возможны пять распределений (табл. 2.1).

В табл. 2.2 показаны все 6 реализаций распределения 5. Чем больше реализаций имеет распределение, тем выше его вероятность. Назовем 6 перечисленных выше возможных распределений с различными количествами частиц (молекул) в правой и левой частях системы ее макроскопическими состояниями (макросостояния). Число микросостояний, соответствующих данному макросостоянию, принято называть термодинамической вероятностью или статистическим весом макросостояния и обозначать символом W .

В вышеприведенном примере эти вероятности не сильно отличаются друг от друга. Если в начале система находилась в наиболее вероятном макросостоянии 5, то она достаточно быстро с неизбежностью перейдет в менее вероятное макросостояние. Если, однако, система действительно макроскопична, и количество молекул равно, например, 10^{20} , то спонтанный переход из состояния с примерно одинаковым распределением молекул в состояние с $W = 1$ (все молекулы в одном сосуде) настолько невероятно, что может считаться запрещенным. Макросостояние с примерно одинаковым распределением частиц по двум сосудам может быть реализовано невообразимо большим числом способов ($\lg W \sim 10^{21}$).

Попробуем теперь найти интенсивный и экстенсивный параметры для тепловых процессов. Интенсивным параметром служит, очевидно, температура.

Пусть имеются две независимые системы с термодинамическими вероятностями W_1 и W_2 . Ясно, что термодинамическая вероятность объединенной системы $W = W_1 W_2$ и не удовлетворяет нашим требованиям: она безразмерна и мультипликативна, а не аддитивна. Построим функцию:

$$S = k \ln W. \quad (2.10)$$

Здесь k — коэффициент с размерностью энергия/градус. S удовлетворяет перечисленным выше требованиям:

$$S = k \ln W = k \ln W_1 W_2 = k \ln W_1 + k \ln W_2 = S_1 + S_2. \quad (2.11)$$

Назовем эту новую термодинамическую функцию энтропией.

Второй закон термодинамики можно теперь сформулировать следующим образом:

Энтропия изолированной макроскопической системы не может уменьшаться.

Это означает, что спонтанные процессы в изолированной макроскопической системе могут сопровождаться только повышением энтропии вплоть до достижения ее максимального значения, при котором система находится в термодинамическом равновесии, а энтропия постоянна. Энтропия системы в данном состоянии не зависит от пути прихода системы в это состояние. Энтропия — функция точки.

Обязательное возрастание энтропии, ее постоянство при термодинамическом равновесии относятся только ко всей системе. В одной из частей системы (субсистема 1) процесс может идти с понижением энтропии («отрицательный процесс»), если в другой ее части (субсистема 2) происходит компенсирующий положительный процесс. Необходимо лишь, чтобы

$$\Delta S_1 \geq \Delta S_2. \quad (2.12)$$

В дифференциальной форме:

$$dS_1 \geq dS_2. \quad (2.13)$$

Немецкий ученый Рудольф Клаузиус ввел понятие энтропии в 1850 году. Он рассматривал термодинамический цикл (цикл Карно), который описывает работу тепловых машин. В этом цикле положительный процесс (перенос теплоты от нагревателя к холодильнику) компенсирует отрицательный процесс (превращение теплоты в механическую работу). Эффективность η тепловой машины равна отношению произведенной работы к поглощенной теплоте:

$$\eta = \frac{A}{\Delta Q} = \frac{\Delta Q_1 - \Delta Q_2}{\Delta Q_1} = \frac{T_1 - T_2}{T_1}. \quad (2.14)$$

Здесь ΔQ_1 — теплота, полученная газом от нагревателя при температуре T_1 , ΔQ_2 — теплота, переданная холодильнику при температуре T_2 .

В общем случае для равновесного процесса

$$\frac{\Delta Q}{T} = \text{const}. \quad (2.15)$$

Последнее уравнение означает, что при переходе от одного равновесного состояния к другому отношение изменения теплоты к температуре не зависит от пути перехода и, следовательно, равняется изменению некой функции точки, названной Клаузиусом энтропией.

$$\Delta S = \frac{\Delta Q}{T}. \quad (2.16)$$

В дифференциальной форме

$$dS = \frac{\delta Q}{T}. \quad (2.17)$$

Если система неравновесная, и возможно протекание неравновесных процессов, то

$$dS \geq \frac{\delta Q}{T}. \quad (2.18)$$

Здесь знак равенства относится к равновесным процессам.

Для изолированных систем $\delta Q = 0$ и уравнение (2.9) можно переписать в виде:

$$dU = T dS - p dV. \quad (2.19)$$

В общем случае

$$dU \leq T dS - p dV. \quad (2.20)$$

Здесь снова знак равенства относится к равновесным процессам.

Для того чтобы энтропия, вычисленная по уравнению (2.10), совпадала с энтропией по Клаузиусу, коэффициент k (константа Больцмана) должен иметь значение

$$k_B = \frac{R}{N} = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ Дж/градус}. \quad (2.21)$$

Энтропию часто выражают в так называемых энтропийных единицах (эе):

$$1 \text{ эе} = 4,187 \text{ Дж/градус}. \quad (2.22)$$

2.1.4. Свободная энергия и термодинамический потенциал

Ранее было показано, что работа системы может зависеть от пути процесса. Работа необратимого процесса всегда меньше, чем обратимого, проходящего между теми же состояниями.

Согласно второму закону термодинамики

$$\delta A = \delta Q - dU \leq T dS - dU. \quad (2.23)$$

Для обратимых процессов работа максимальна:

$$dA_{\max} = T dS - dU. \quad (2.24)$$

Для изотермического перехода из состояния 1 в состояние 2 после интегрирования получаем

$$A_{\max} = (U_1 - TS_1) - (U_2 - TS_2). \quad (2.25)$$

Это означает, что максимальная работа системы, т. е. работа обратимого процесса при переходе системы между двумя фиксированными состояниями при постоянной температуре равна разности значений некоторой функции (F) системы в этих состояниях.

$$F = U - TS, \quad (2.26)$$

$$A_{\max} = F_1 - F_2 = -\Delta F. \quad (2.27)$$

Перепишем (2.26):

$$U = F + TS. \quad (2.28)$$

Внутренняя энергия системы состоит, таким образом, из двух частей: свободной энергии F и связанной энергии TS . При любом процессе только свободная энергия может быть превращена в работу. Для равновесных процессов в работу может быть превращена вся свободная энергия системы, а для неравновесных — только ее часть. Связанная энергия никогда не может быть непосредственно использована для выполнения работы. В главе 4 мы увидим, что перед выполнением работы связанная энергия («энтропийная часть» внутренней энергии системы) должна быть превращена в энергию другого типа. В этих случаях, однако, мы будем вынуждены выйти за привычные рамки классической термодинамики.

Согласно уравнениям (2.23) и (2.26), при постоянной температуре

$$\delta A \leq -dF. \quad (2.29)$$

Здесь, как обычно, знак равенства относится к равновесным, а знак неравенства — к неравновесным, необратимым процессам. Если процесс протекает не только при постоянной температуре, но и при постоянном объеме, то механическая работа $\delta A = 0$ и

$$(dF)_{T,V} \leq 0. \quad (2.30)$$

Величину F часто называют свободной энергией Гельмгольца или просто свободной энергией.

Для изотермических процессов энтропия не может быть характеристической термодинамической функцией, определяющей направление процессов. Постоянство температуры может быть обеспечено для изолированных систем только за счет теплообмена с термостатом.

Процессы, идущие при постоянных температуре и давлении, «управляются» характеристической функцией G , называемой термодинамическим потенциалом или свободной энергией Гиббса.

$$G = U + pV - TS. \quad (2.31)$$

Сумма $U + pV$ обычно обозначается символом H и называется энтальпией.

$$G = H - TS. \quad (2.32)$$

Спонтанные неравновесные процессы сопровождаются понижением G , а после достижения равновесия G принимает минимальное значение:

$$(dG)_{p,T} \leq 0. \quad (2.33)$$

Для биохимических процессов, рассматриваемых в главе 4, выбор между F и G несущественен: как правило, эти процессы протекают при постоянных объеме и давлении.

2.2. Основы статистической физики

Статистическая физика (статистическая механика) и статистическая термодинамика принадлежат к важнейшим областям современной физики. Существует огромное количество учебников, оригинальных монографий и популярных изложений истории и сущности этого замечательного создания человеческого разума. С точки зрения автора наилучшее описание статистической физики и статистической термодинамики с глубоким анализом их смысла и ограничений можно найти в оригинальных классических работах [12–15]. Здесь поэтому будут даны лишь основы, необходимые для понимания подходов к некоторым проблемам биофизики, содержащиеся в следующих главах. Вполне достаточно ограничиться классической статистической физикой, и пользуясь понятием квантовой механики только для введения квантовых пределов точности измерений.

Чтобы понять существо дела, будет достаточно рассмотреть простейший пример одноатомного идеального газа, частицы которого характеризуются тремя пространственными координатами (x, y, z) и тремя координатами импульсов (p_x, p_y, p_z) . Для статистического описания

системы, содержащей множество таких частиц, введем шестимерное фазовое пространство (так называемое « μ -пространство»). В этом пространстве координатами служат x, y, z, p_x, p_y, p_z . Состояние каждой частицы определяется точкой в μ -пространстве, а состояние всей системы с N частицами — N точками в μ -пространстве.

Поскольку измерение координат и импульсов может быть выполнено с конечной точностью, μ -пространство подразделяется на N ячеек с объемами

$$\Delta\mu_i = \Delta x_i \Delta y_i \Delta z_i \Delta p_{x_i} \Delta p_{y_i} \Delta p_{z_i}. \quad (2.34)$$

Здесь Δ_I — точность измерения соответствующих величин. Значения координат лимитируются объемом системы V , а значения импульсов — полной энергией системы E :

$$p_{\max} = (2mE)^{1/2}. \quad (2.35)$$

Здесь m — масса частицы. Предположим, что при данной точности измерений число ячеек в фазовом пространстве равно M . Для макроскопической системы

$$M \ll N. \quad (2.36)$$

Каждая i -тая ячейка включает поэтому множество репрезентативных точек частиц. Их среднее число равно

$$n_i = \frac{N}{M}. \quad (2.37)$$

Согласно квантовой механике, минимальный объем ячейки фазового пространства, соответствующий максимально возможной точности измерения, равен h^3 . Максимально возможное число ячеек равно, следовательно,

$$M_{\max} = \frac{M}{h^3}. \quad (2.38)$$

Ясно, что $M_{\max} \gg M$. Репрезентативные точки в одной ячейке неразличимы. Любое измерение может дать только n_i , т. е. число точек в i -й ячейке, т. е. в объеме $\Delta\mu_i$.

Глава 2. Основы термодинамики и статистической физики

Согласно Эренфесту (см., например, [16]), кроме μ -пространства в статистической физике удобно также использовать так называемое Γ -пространство. Состояние газа из N частиц определяется одной точкой в $6N$ -мерном пространстве, координатами которого являются все координаты и импульсы всех частиц.

Великие парадоксы физики и биофизические проблемы

Идеи, представленные в этой главе, а также в некоторых других частях книги, были до известной степени инспирированы серией блестящих статей, опубликованных в течение многих лет профессором Джеромом Ротштейном. Его письма и оттиски до настоящего времени оказывают бесценную помощь в моей работе. Пользуюсь случаем выразить мою глубокую благодарность этому выдающемуся ученому.

Физические парадоксы возникают, как правило, при рассмотрении ситуаций, несовместимых с общепринятыми принципами физики. Для формулировки и анализа этих парадоксов физики привлекают «демонов» — воображаемых существ (или устройств), обладающих даром совершать действия, кажущиеся невозможными. Главной задачей многих ученых является разрушение демонов, т. е. доказательство того, что данный демон не в состоянии выполнить свою работу.

3.1. Парадокс джинна

Среди многих возможных демонов первым был демон Алладина, который умел создавать материю и энергию из ничего. Даже во времена «Тысячи и одной ночи» все понимали, что это невозможно и что работа джинна может быть выполнена только, как чудо, с помощью Бога (Аллаха). Этот демон был разрушен первым законом термодинамики (принципом сохранения энергии).

Строго говоря, разрушение демона Алладина — это постулат импотенции: никто не может совершать действия, несовместимые

с принципом сохранения энергии. До сих пор этого никто не смог и, весьма вероятно, никогда не сможет.

3.2. Парадокс Лапласа

В 1776 году великий французский математик и физик Лаплас высказал утверждение, выражающее безусловное принятие классической механики (точнее — уравнений классической динамики):

«Современное состояние природы, очевидно, является следствием ее предыдущего состояния. Ум, который был бы способен знать в определенное время все взаимодействия между объектами Вселенной, был бы в состоянии установить соответствующие положения, движения и взаимодействия всех этих объектов в любой момент времени, как в прошлом, так и в будущем».

Демон Лапласа, этот абсолютный ум, разрушается третьим законом термодинамики (невозможностью достижения абсолютного нуля температуры). Чтобы понять третий закон, обратимся к связи между энтропией и информацией. Такой экскурс поможет читателю во многих частях этой книги.

Когда мы измеряем, когда мы получаем сообщение, когда мы читаем, когда мы слушаем, когда мы смотрим, — во всех этих случаях мы получаем информацию. Шеннон и Вивер [6] решили проблему оценки количества информации, содержащегося в любом сообщении. Если мерить информацию в битах (b) то содержание информации в любом типе получаемого сообщения равно

$$I_b = \log_2 \frac{p_1}{p}. \quad (3.1)$$

Здесь p означает априорную вероятность некоторого события (до получения сообщения), а p_1 — вероятность того же события после получения сообщения. Если предположить, что сообщение достоверно, т. е. $p_1 = 1$, то

$$I_b = -\log_2 p. \quad (3.2)$$

Вернемся теперь к определению энтропии, данному в главе 2. Согласно (2.10) энтропия системы связана с числом W ее микросостояний. Априорные вероятности всех микросостояний системы одинаковы. Для любой макроскопической системы с макроскопическими

параметрами (p , V , T и т. д.) W огромно. Представим себе, что мы произвели множество действий, провели серию измерений и точно установили, в каком микросостоянии находится система (в реальности сделать это, конечно, невозможно). Перед этой процедурой вероятность нахождения системы в данном микросостоянии была равна $1/W$, а после проведения всех измерений стала равна 1. Согласно (3.2) полученная информация равна

$$I_b = -\log_2 \frac{1}{W} = \log_2 W. \quad (3.3)$$

В то же время согласно (2.10) энтропия системы с термодинамической вероятностью W равна $S = k \ln W$. Легко видеть, что (3.3) совпадает с (2.10) с точностью, определяемой постоянным размерным множителем.

Знать микросостояние системы значит знать о системе все. Микросостояние содержит полное описание системы. Таким образом:

Энтропия системы есть не что иное, как количество информации, не хватающей для ее полного описания.

Итак, при получении информации все действия демона Лапласа будут сопровождаться понижением энтропии системы (в данном случае — Вселенной). Это нельзя сделать бесплатно. Чтобы установить одно определенное микросостояние (а именно это должен совершить демон) из бесконечного множества возможных, демон должен затратить бесконечную энергию, произвести бесконечно большую работу.

Имеется только одна возможность получить макроскопическую систему в одном определенном микросостоянии. Система не должна иметь дефектов, а ее температура должна равняться абсолютному нулю. При абсолютном нуле макросостояние такой системы имеет только одно микросостояние. На самом деле достижение абсолютного нуля температуры требует столько же энергии, как и установление одного определенного микросостояния макроскопической системы. Каждый знает, что понижение температуры холодильника требует затраты электрической энергии и приводит к повышению температуры (и энтропии) комнаты. Чтобы достичь нулевой температуры бесконечной (или почти бесконечной) Вселенной, содержащей бесконечное (или почти бесконечное) число частиц, классические или квантовые состояния которых

должны быть точно определены, потребуется бесконечное (или почти бесконечное) количество энергии, что невозможно. В этом собственно и заключается третий закон термодинамики (закон Нернста).

Парадокс Лапласа, таким образом, решен. Демон не сможет выполнить самую первую задачу.

Обратим теперь внимание на более сложный и, вероятно, более важный парадокс Максвелла и на более изобретательного демона Максвелла.

3.3. Парадокс Максвелла

Парадокс Максвелла имеет длительную и запутанную историю. Библиография парадокса обширна (см., например, [1, 6, 17]). Максвелл придумал своего демона, чтобы прояснить смысл второго закона термодинамики. Ниже приводится текст Максвелла [18] (цитировано по [19]).

«Один из наиболее хорошо установленных фактов в термодинамике заключается в следующем: невозможно без затраты работы создать неравномерное распределение температуры и давления в системе, заключенной в постоянный объем, стенки которого не пропускают теплоты, а температура и давление одинаковы во всем объеме. Это утверждение есть Второй закон термодинамики и безусловно справедливо, пока мы имеем дело с целыми телами, не имея возможности воспринимать отдельные молекулы и управлять их поведением. Представим себе, однако, существо, способности и восприятия которого настолько обострены, что оно может следить за каждой молекулой. Такое существо, все прочие атрибуты которого неотличимы от наших, сможет делать то, что в настоящее время для нас невозможно. Как уже было отмечено ранее, молекулы, однородно распределенные в сосуде при постоянной и везде одинаковой температуре, характеризуются далеко не однородным распределением скоростей, хотя скорости, усредненные по большому числу произвольно выбранных молекул, распределены практически однородно. Предположим теперь, что сосуд разделен на две части, А и В, перегородкой с небольшим отверстием, и что наше существо, способное видеть отдельные молекулы, открывает и закрывает отверстие, позволяя переходить из А в В только быстрым молекулам, а из В в А — только медленным. При этом без затраты работы будет повышаться температура в В и понижаться в А в противоречии со вторым законом термодинамики».

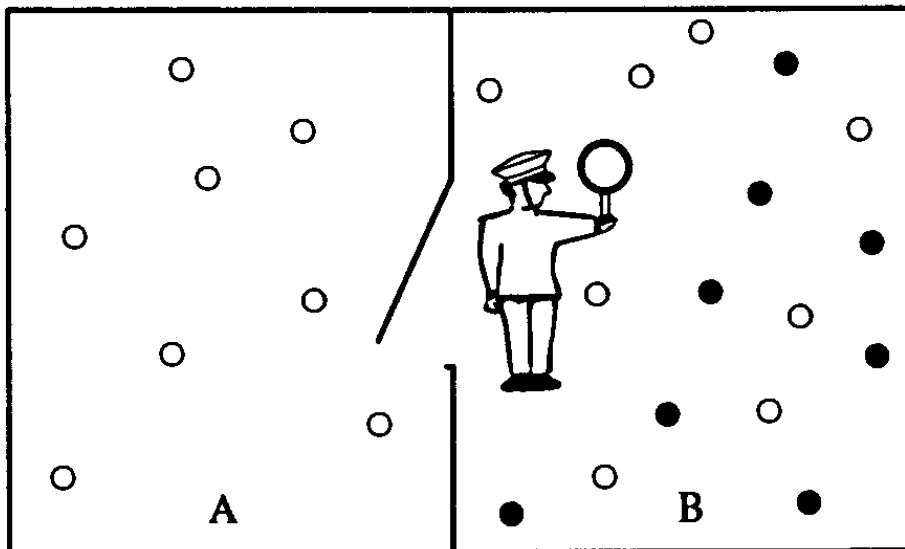


Рис. 3.1. Парадокс Максвелла

Схема устройства, предложенного Максвеллом, представлена на рис. 3.1.

Несколько поколений физиков пытались решить этот парадокс. Чтобы преодолеть трудности, связанные с измерением скоростей, сам Максвелл превратил своего «демона» в менее могущественное существо, которое умеет только закрывать дверцу перед любой молекулой, летящей от А к В, и создавать разность давлений между двумя частями сосуда с нарушением второго закона термодинамики.

В 1912 году Смолуховский подверг скрупулезному анализу именно этот тип устройства для преодоления второго закона. Он пришел к неизбежности повышения температуры в одной из частей сосуда с разогревом дверцы и демона из-за более интенсивного Броуновского движения молекул газа, что, в конце концов, обязательно испортит демона, который начнет ошибаться. Давление и температура в обоих отсеках сосуда выровняются, и второй закон термодинамики будет спасен. Через два года Смолуховский повторил свой анализ и добавил:

«Такое устройство, возможно, будет регулярно функционировать при участии интеллигентного существа» [17].

Ричард Фейнман предложил сложную механическую машину с «собачкой». Он также пришел к выводу, что механический демон погибнет из-за перегрева.

Настоящее разрушение демона Максвелла началось в 1929 году, когда Лео Сциллард, обсуждая один из специальных вариантов

парадокса Максвелла (сосуд с поршнем содержит только одну молекулу газа), обратил особое внимание на необходимость получения информации о молекулах. Собственно говоря, Сциллард открыл связь между информацией и термодинамикой. Большой вклад в эту проблему внесли Демерс, Ротштейн и Бриллюен.

Рассмотрим теперь решение по Бриллюену [8]. Демон (или часть устройства, называемого Демоном) не может находиться в термодинамическом равновесии с остальными частями системы. В противном случае он был бы способен воспринимать лишь интенсивность излучения абсолютно черного тела, спектр которого зависит только от температуры. Демон должен освещать молекулы и иметь поэтому электрический фонарик, температура нити лампы которого отличается от температуры системы. Детальный анализ показывает, что операции, связанные с получением информации, приводят к неизбежному повышению энтропии системы на величину, по крайней мере равную (в идеальном случае) понижению энтропии в результате действий демона.

Физическое сообщество почти единодушно принимало подход Сцилларда вплоть до 1992 года. Этот подход был основан на теории термодинамических машин, которые могут работать без потерь только в ходе бесконечно медленных обратимых процессов (см. выше). Механические устройства не нуждаются в термодинамической обратимости. Если трение достаточно мало, то оптимальное действие, включающее движение вдоль выделенной (механической) степени свободы, требует быстрого функционирования. С развитием компьютерной науки стало ясно, что компьютеры могут в принципе работать как машины с произвольно низким уровнем трения. Это было доказано Ролфом Ландауером и Чарльзом Беннеттом. Строго говоря, последователи Сцилларда могли доказать, что некоторые, а не любые устройства обязательно включают необратимые потери. Согласно Беннетту демон Максвелла представляет собой компьютер, который в состоянии обратимо производить как измерения, так и расчеты. Оптические измерительные конструкции Бриллюена и др. были заменены механическими машинами без трения. Следующим шагом было понимание того, что работа компьютера требует временного хранения информации. Разрушение этой информации необратимо. Демон может нарушить второй

закон термодинамики, только если он обладает бесконечно большой памятью [17]. Беннетт представлял себе все это следующим образом:

«Как это и было в течение всего последнего столетия, демон находится у дверцы между двумя газонаполненными сосудами, измеряя и вычисляя. Однако, вместо того, чтобы обрабатывать все свои наблюдения в голове, он работает с маленьким калькулятором, печатая результаты на ленте чистой бумаги. До тех пор, пока извне поступает новая бумага, а использованная непрерывным потоком выходит из машины, демон в состоянии сортировать молекулы и использовать энергию, содержащуюся в их хаотическом движении. Если бы не было бумаги, то демон нарушил бы второй закон термодинамики, извлекая работу из газа без затраты тепла».

Другими словами, сохраняемая информация становится мусором, и когда ее количество превышает емкость демона, его кажущаяся способность нарушать второй закон прекращается. В следующей главе будет более подробно обсуждена новая формулировка второго закона. Из предыдущей дискуссии ясно, что эта формулировка должна включать время. Демон функционирует до тех пор, пока он не находится в равновесии с окружением и может использовать для выполнения своей цели механические степени свободы.

Таким образом, все попытки убить демона Максвелла в течение полутора сотен лет не увенчались полным успехом. Однако работы многих ученых, принимавших участие в этой «криминальной деятельности», не прошли даром. Они привели к более четкому пониманию термодинамики. Мы увидим далее, что демоны Максвелла работают особенно эффективно в сложных биологических конструкциях, участвуя в самых важных процессах в живой материи.

3.4. Парадокс Гиббса

3.4.1. Введение

Более сотни лет назад Джошуа Уилард Гиббс предложил свой знаменитый «парадокс смешения». Гиббс упомянул о нем также и в своих основных работах [22, 23]. В самом начале Гиббсу казалось странным, что энтропия совершенного газа не зависит от природы этого газа. Позднее эта проблема была представлена в более парадоксальной форме, как это показано на рис. 3.2.

Если мы удалим перегородку из сосуда А, где все частицы одинаковы, то ничего не изменится, и энтропия системы останется той же самой. Однако если мы удалим перегородку из системы В, где частицы по обе стороны перегородки различны, то энтропия изменится на величину $\Delta S = k_B N \ln 2$. Самое удивительное то, что различие между частицами может быть сколь угодно мало и иметь любые характеристики, но, тем не менее, изменение энтропии оказывается пропорциональным N и становится равным $k_B N \ln 2$, как только частицы предполагаются не полностью идентичными. Парадокс Гиббса связан с самыми основами статистической механики и принципом аддитивности энтропии. Чтобы получить аддитивную энтропию при использовании статистической механики, Гиббс придумал специальную процедуру и повсюду применял ее в статистической физике. Эта процедура заключалась в делении функции распределения на $N!$, т. е. в предположении, что перестановка одинаковых частиц между ячейками фазового пространства не изменяет микросостояния системы. Таким образом, мы учитываем только различные частицы и различные микросостояния.

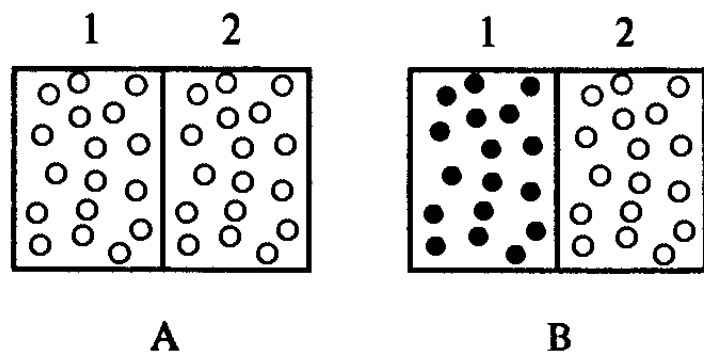


Рис. 3.2. Парадокс Гиббса

Вопрос о «почти идентичных» частицах и «почти идентичных» микросостояниях возникает не только для частной системы рис. 3.2, но и в общем контексте статистической физики.

Одна из популярных точек зрения заключается в том, что квантовая механика, которая помогает уяснить некоторые основы статистической физики, может помочь и при решении парадокса Гиббса. В самом деле, согласно квантовой механике нет способа постепенно уменьшать различие между частицами. Они либо различны, либо одинаковы. Это правильно, однако этот аргумент не разрешает парадокс Гиббса. Если мы имеем дело со сложными частицами, например с макромолекулами, то они становятся одинаковыми задолго до того, как их квантовая природа начинает играть роль.

Парадокс Гиббса упоминается и обсуждается почти в каждом учебнике статистической механики. Этому парадоксу посвящены специальные монографии. Различные книги предлагают различные объяснения. По-видимому, вопрос остается открытым.

В практической перспективе, поскольку все положительные утверждения статистической физики не подлежат сомнению, единственный подход к решению парадокса Гиббса заключается в анализе условий применимости всех используемых концепций. Такая попытка была предпринята несколько лет назад А. Гросбергом и автором [24]. Она основывалась главным образом на понятиях конструкции и памяти [9] в биологической физике.

3.4.2. Что такое конструкция?

Конструкция — это полный набор степеней свободы статистической системы, не участвующих в тепловом движении в течение времени, интересующего наблюдателя. Хорошим примером может служить последовательность различных мономеров в белке после того, как внутриклеточная биохимическая машина изготовила молекулу белка с данной последовательностью мономеров. Эту последовательность нельзя изменить тепловым движением, пока молекула существует как таковая. Слово «конструкция» используется здесь по очевидной аналогии с конструкциями машин, изготовленных человеком. Можно использовать также слово «память», поскольку система запоминает свойства, данные ей при изготовлении.

В общей форме понятие конструкции — это почти то же самое, что понятие макросостояния. В самом деле, при обычном определении макросостояния системы подчеркивается, что оно определяется немногими фиксированными параметрами, например, объемом системы, давлением и др. Наиболее важен тот факт, что эти параметры не меняются за времена, достаточные для того, чтобы другие степени свободы системы успели релаксировать к состоянию термодинамического равновесия. Таким образом, конструкция есть не что иное, как обобщенное понятие макросостояния, когда его определяют большое число параметров. Это число зависит от масштаба времени. В случае биополимеров время релаксации некоторых конформационных степеней свободы, которые определяют пространственную структуру

макромолекулы, может быть очень велико. Такие степени свободы можно считать частью конструкции, если характерное время изучаемого процесса достаточно коротко. В противном случае их следует включить в число тепловых степеней свободы.

Имеется очевидная аналогия конструкции с тем, что изучает физика неупорядоченных систем (кристаллы с дефектами, спиновые стекла и т. п.).

При изучении подобных систем обычно подчеркивается их неупорядоченность, отсутствие трансляционной и других очевидных симметрий. Реализация таких систем не подчиняется какому-либо контролю и практически никогда не может быть воспроизведена. Это вызывает представление о том, что не индивидуальные свойства какого-либо образца, а только их соответствующее усреднение по всем возможным реализациям беспорядка представляет интерес.

Ситуация в биологических системах резко отличается. Синтетический аппарат живой клетки в состоянии производить в макроскопическом количестве идентичные копии молекул биополимеров с одной и той же реализацией беспорядка.

Итак, двумя главными утверждениями этого раздела являются следующие:

1. Конструкция — это почти то же самое, что макросостояние, если не считать того, что она связана с большим количеством степеней свободы.
2. Конструкция — это почти то же самое, что реализация беспорядка, если не считать того, что ее следует описывать индивидуально, а не в виде некоего среднего.

3.4.3. Различие между частицами как элемент конструкции

Вернемся снова к рис. 3.2. Какой физический смысл имеет формула $\Delta S = k_B N \ln 2$? Очевидно, это означает, что при соответствующих условиях (в обратимом процессе и т. д.) система может произвести работу, равную $A = T \Delta S = T k_B N \ln 2$. Однако для того, чтобы получить работу, мы должны снабдить систему, изображенную на рис. 3.2, специальным устройством (нечто вроде демона Максвелла), способным

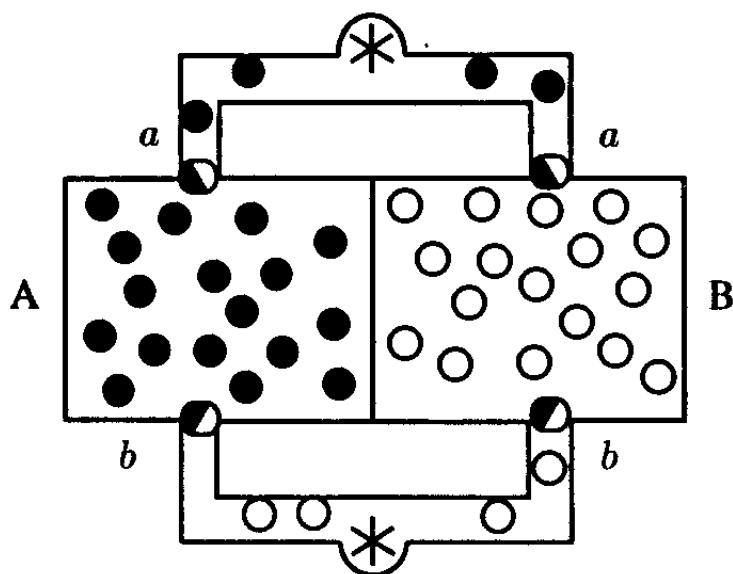


Рис. 3.3. Устройство для получения работы в процессе смешения газов

сортировать частицы. Без этого никакой работы нельзя получить ни для идентичных, ни для различных частиц. На рис. 3.3 изображена схема подобного устройства. Главным элементом любой такой схемы является «дискриминатор частиц». На рис. 3.3 роль такого дискриминатора играют клапаны *a* (пропускают только черные частицы) и клапаны *b* (пропускают только белые частицы). Дискримина-

тор не может находиться в тепловом равновесии с газом как раз для тех степеней свободы, которые дискриминатор использует для выполнения своей функции — сортировки частиц. Если, например, на рис. 3.3 один клапан *a* поменять местами с одним клапаном *b*, то мы потеряем всякую возможность выполнения работы. Однако энергия системы при такой перестановке клапанов не изменится, и, следовательно, система останется в том же состоянии частичного равновесия. Термодинамика утверждает, что работа, которая может быть в принципе получена, не должна зависеть от деталей сортирующего устройства. Тем не менее, молчаливо предполагается, что это устройство должно удовлетворять определенным условиям. Прежде всего, для получения максимальной работы $TN \ln 2$ устройство не должно ошибаться. Каждая ошибка в различении частиц означает появление некоторой необратимости процесса. Согласно классической термодинамике, на которой основан подход Гиббса, обратимость процесса обязательна для получения максимально возможной работы. Другое условие, которое никогда не упоминается, потому что оно кажется слишком очевидным для обычных термодинамических систем, заключается в том, что само устройство (демон Максвелла) должно быть достаточно стабильным, чтобы не измениться за время процесса. Это означает, что устройство должно быть элементом конструкции системы.

Если мы следуем общему принципу, согласно которому только наблюдаемые величины могут входить в разумную физическую теорию, то можно сказать, что различие между частицами существует только до тех пор пока наше сортирующее устройство способно их различать. В этом смысле можно сказать, что различие между частицами само является элементом конструкции системы. В самом деле, не только различающее устройство не должно меняться, но и идентичность каждой частицы должна быть достаточно стабильной, чтобы не измениться за время наблюдения.

3.4.4. Парадокс Гиббса как результат несовместимости требований, предъявляемых к конструкции

Два упомянутых выше условия получения максимальной работы $TN \ln 2$ с помощью устройства, изображенного на рис. 3.3, противоречат друг другу. Чтобы понять это, необходимо оценить время, требуемое для завершения процесса и получения максимальной работы. С одной стороны, временной интервал t должен быть достаточно мал, чтобы само разделительное устройство не изменилось в течение этого времени. С другой стороны, этот интервал должен быть достаточно велик, чтобы обеспечить медленный обратимый характер процесса. Обозначим τ_R кратчайшее время релаксации разделительного устройства или самих частиц, а τ_r — наибольшее время релаксации системы с данной конфигурацией. Тогда мы должны потребовать

$$\tau_r \ll t \ll \tau_R. \quad (3.4)$$

Обсуждение интервалов времени в контексте термодинамики выглядит несколько необычно. В самом деле, термодинамика, как и равновесная статистическая механика, формально вообще не используют понятия времени. Это, однако, идеализация. Любые решения парадокса Гиббса всегда невидимо включают время. Они требуют, чтобы сама система имела достаточно времени для релаксации, в то время как внешние условия, поддерживающие макросостояние, не должны успевать релаксировать.

Никакое разделительное устройство не может быть полностью свободно от ошибок. Если обозначить через p вероятность ошибки

одного акта сортировки частиц, то ожидаемое значение полученной работы не может превысить $TN(1 - p) \ln 2$. Вероятность ошибки p зависит от степени различия частиц и от чувствительности сортирующего устройства (на самом деле это одно и то же, поскольку само понятие различия между частицами бессмысленно, если не даны характеристики сортирующего устройства). Для данного сортирующего устройства увеличение сходства между сортируемыми частицами приводит к возрастанию ошибки p . Аналогично, если для данного ансамбля частиц употребляется менее эффективное сортирующее устройство, это также приводит к возрастанию вероятности ошибки. Таким образом, чтобы добиться обратимого безошибочного протекания процесса, его следует проводить очень медленно, много раз повторяя процесс узнавания частиц. Это значит, что t в неравенстве (3.4) должно быть велико. С другой стороны, для различения все более похожих частиц приходится пользоваться все более сложными и чувствительными сортирующими устройствами, что приводит к уменьшению времени релаксации τ_R . В конце концов, τ_R может приблизиться к τ_r . С уменьшением различия между частицами неравенство (3.4) будет обязательно нарушено, а получаемая работа будет постепенно стремиться к нулю.

Итак, естественное решение парадокса Гиббса можно сформулировать следующим образом. Если мы утверждаем, что для схемы рис. 3.2 выполняется $\Delta S = k_B N \ln 2$ и частицы различимы, мы подразумеваем с необходимостью, что с появлением бесконечно малого различия между частицами появляется бесконечно чувствительное сортирующее устройство. По мере того, как частицы становятся идентичными, происходит следующее:

- А) Наблюдаемые величины (например, получаемая работа) постепенно уменьшаются.
- Б) Область применимости таких термодинамических концепций, как энтропия и свободная энергия, постепенно сужается и исчезает.

Естественно, это произойдет без всяких скачков.

В работе [24] подробно рассмотрен вопрос о сортировке молекул ДНК с близкими последовательностями.

3.5. Парадоксы Лошмидта и Цермело

3.5.1. Описание парадоксов

Эти парадоксы относятся к одной из наиболее запутанных проблем теоретической физики: необратимость термодинамики при полной обратимости механических движений компонентов любой термодинамической системы.

Начнем с Лошмидта, сформулировавшего так называемый «парадокс смещения». Этот парадокс был предложен Лошмидтом, как опровержение утверждения Больцмана об обязательном возрастании энтропии в ходе любого спонтанного процесса в изолированных макроскопических системах. Если в макроскопической газовой системе мгновенно изменить знаки векторов скоростей всех частиц на 180° («отражение»), то в соответствии с уравнениями классической механики система начнет эволюционировать точно в обратном направлении. Если перед изменением знаков векторов скоростей система релаксировала из некоторого неравновесного состояния, то после отражения она вернется в исходное неравновесное состояние. Это означает, что энтропия системы возрастет спонтанно в противоречии со статистической интерпретацией второго закона термодинамики по Больцману. Больцман не сумел достаточно убедительно возразить Лошмидту. Возможно, он мог бы сказать «попробуйте!».

Несколько слов о парадоксе Цермело. В соответствии с эргодической гипотезой любая репрезентативная точка системы должна рано или поздно пройти в непосредственной близости от каждой репрезентативной точки фазового пространства, включая точки, представляющие неравновесные состояния. Это значит, что в ходе статистического повышения энтропии в ходе эволюции системы должны существовать стадии спонтанного повышения энтропии.

Рассмотрим тщательно эксперимент с отражением. Прежде всего, необходимо ответить на вопрос: как возникает термодинамическая необратимость? Я думаю, что наиболее четкий ответ можно найти в работах Ротштейна. В дальнейшем я буду частично следовать по его пути (см., например, [25]).

Вернемся к информационной интерпретации энтропии. В науке существует только один способ получения информации о чем-либо:

измерение. Измерить — означает уменьшить возможный набор результатов, понизить априорную неопределенность. Статистическая энтропия по Больцману есть не что иное, как информация, недостающая для полного описания системы, т. е. для определения уникального микросостояния системы из невообразимо огромного числа микросостояний, «принадлежащих» данному макросостоянию. Начнем с двух часто используемых экспериментальных примеров.

Группа спортсменов готовится к старту. Они выстроены в одну линию и начинают бег в момент времени t_0 после выстрела стартера. Эта упорядоченность постепенно теряется (некоторые спортсмены бегут быстрее, другие — медленнее). В момент времени t_1 стартер снова стреляет, и все спортсмены поворачиваются на 180° и бегут к стартовой линии. Очевидно, в момент времени $t_2 = 2t_1 - t_0$ группа спортсменов возвращается в исходное упорядоченное состояние (все выстроены в одну линию). На самом деле стартер проделывает с бегунами то же «отражение», которое было предложено Лошмидтом для системы частиц газа.

Теперь возвращение к исходному упорядочению (понижение энтропии) объясняется тем, что бегуны имели разные скорости, были различны, и тем фактом, что эти различия сохраняются от времени t_0 до времени t_2 . Важно отметить, что исходное упорядоченное состояние группы бегунов было специально подготовлено (их выстроили).

Следующий пример также иллюстрирует физическую сущность парадокса Лошмидта. Более 50 лет назад Е. Л. Хан провел блестящие эксперименты с использованием техники ядерного магнитного резонанса (ЯМР) [26]. Обнаруженное явление было названо «спиновым эхом» и было затем неоднократно воспроизведено во многих лабораториях. Описание и анализ этого эффекта даны в следующем параграфе.

Ясное понимание параграфа 3.5.2 может оказаться затруднительным для читателей, не знакомых с теорией и техникой метода ЯМР. В этом случае его можно пропустить.

3.5.2. Спиновое эхо и парадокс Лошмидта

При кратком описании метода ЯМР я ограничусь лишь абсолютно необходимой информацией.

В качестве простейшего примера выберем ядро водорода — протон. Протон обладает собственным механическим моментом «спином» s и соответствующим собственным магнитным моментом m . Другими словами, протон можно рассматривать, как маленький магнит с северным и южным полюсами. Магнитный момент протона пропорционален его механическому моменту, и их отношение («гиромагнитное отношение») s/m , обозначаемое обычно γ , является размерной константой. Значение ядерного магнитного момента протона в определенных единицах (точное значение для нас не важно) равно $1/2$ (так называемое спиновое квантовое число). В магнитном поле m и, соответственно, s могут иметь различные проекции на выбранную ось координат, например, m_z и s_z . Эти величины также квантуются и для протона могут иметь только следующие значения: $m_z = s/\gamma = \pm 1/2$, $s_z = \pm 1/2$.

Для ансамбля из многих протонов в отсутствие магнитного поля ориентации магнитных диполей отдельных протонов хаотичны, и поэтому суммарный магнитный момент $M = \sum m_i = 0$. В присутствии постоянного магнитного поля H_0 , направленного вдоль оси z , энергии протонных моментов $m_z = +1/2$ (направление против H_0) и $m_z = -1/2$ (направление вдоль H_0) различны и соответствуют двум Зеемановским уровням (Зеемановское расщепление, см. рис. 3.4).

То же самое верно и для суммарного магнитного момента \vec{M} и его проекций. Расщепление между Зеемановскими уровнями ΔE возрастает линейно с величиной магнитного поля H_0 :

$$\Delta E = 2\mu_n H_0. \quad (3.5)$$

Здесь μ_n — так называемый ядерный магнетон, $\mu_n = eh/4\pi Mc$, где e и M — заряд и масса протона, соответственно, h — постоянная Планка и c — скорость света в вакууме.

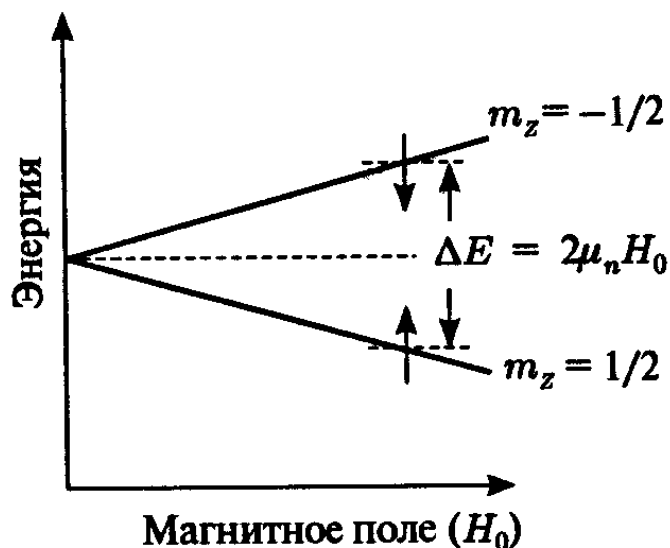


Рис. 3.4. Зеемановские уровни протона

ΔE может быть также выражено в единицах частоты, $\nu = \Delta E/h$. Эта частота называется Ларморовской.

В отсутствие переменного электромагнитного поля равновесная населенность Зеемановских уровней удовлетворяет распределению Больцмана

$$\frac{n_l}{n_h} = \frac{e^{2mH_0}}{k_B T}. \quad (3.6)$$

Здесь n_l и n_h — населенности нижнего и верхнего Зеемановских энергетических уровней, соответственно. В состоянии термодинамического равновесия всей системы это отношение очень близко к единице (при комнатной температуре и $H_0 = 20\,000$ Гс оно меньше чем $1 + 1,5 \cdot 10^{-6}$).

Повышение разницы населенностей верхнего и нижнего Зеемановских уровней после включения H_0 , так же как и ее понижение

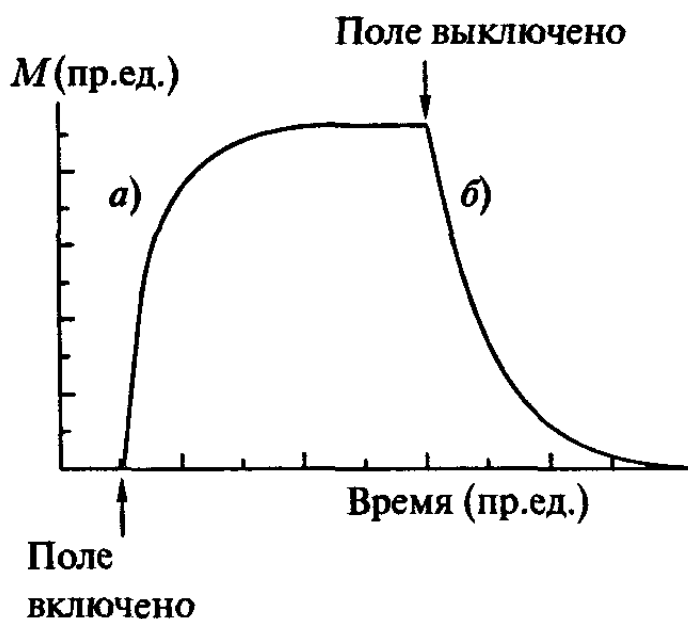


Рис. 3.5. Кривые релаксации намагниченности после мгновенного изменения внешнего магнитного поля (H_0): *а*) H_0 включено, *б*) H_0 выключено

после выключения H_0 , происходят не мгновенно. Величина спиновой намагниченности мала, и поворот спиновых магнитных моментов в магнитном поле (либо вдоль поля, либо в противоположном направлении) требует обмена квантами энергии между спиновой системой и окружающими атомами (решеткой). Этот обмен реализуется с помощью орбитальных магнитных моментов электронов. Такое спин-решеточное взаимодействие для системы ядерных спинов крайне слабо. Время (T_1) релаксации намагниченности

(M) после выключения H_0 называют спин-решеточным или продольным временем релаксации. Релаксация очень медленна (типичные значения T_1 — от 10^{-3} до нескольких секунд). На рис. 3.5 представлена релаксационная кривая M после быстрого изменения

внешнего магнитного поля H_0 . Согласно правилам Бора дополнительное переменное электромагнитное поле H_1 Ларморовской частоты с магнитным компонентом, перпендикулярным H_0 , вызовет переходы между Зеемановскими уровнями (рис. 3.4). Населенность нижнего Зеемановского уровня слегка больше, чем верхнего, в связи с чем число H_1 -индуцируемых переходов вверх будет слегка больше, чем вниз. Радиочастотная мощность будет поглощаться, и с помощью ЯМР спектрометра мы сможем увидеть сигнал ЯМР (рис. 3.6). Различие населенностей верхнего и нижнего уровней бу-

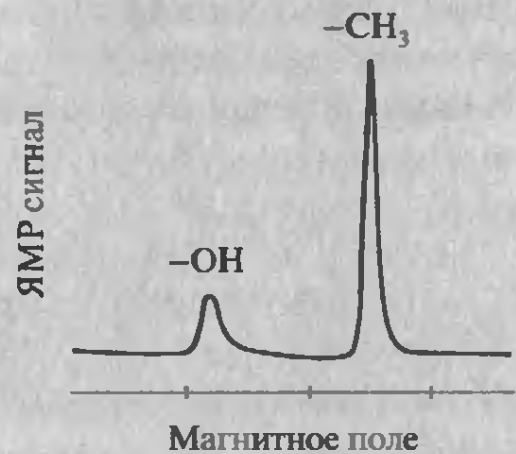


Рис. 3.6. Сигнал ЯМР

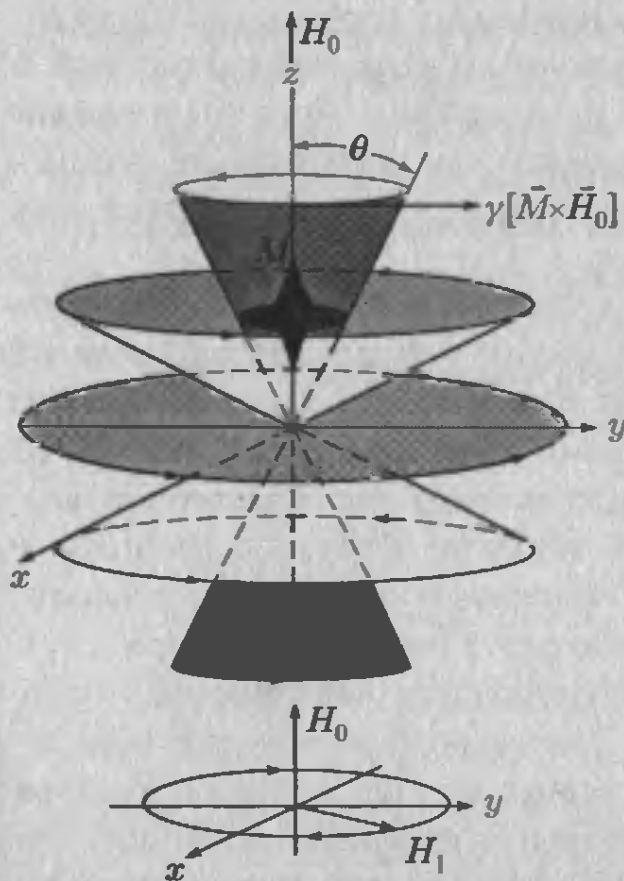


Рис. 3.7. Прецессия суммарного магнитного момента \vec{M} под действием магнитных полей H_0 и H_1

дет понижаться до тех пор, пока поглощаемая радиочастотная мощность не станет равной энергии, переходящей за единицу времени в термостат с помощью спин-решеточной релаксации.

Это было упрощенное описание процесса в рамках квантовой механики. Чтобы понять импульсные эксперименты со спиновым эхом, удобнее использовать подход классической физики.

Парамагнитная частица — протон, электрон — это элементарный магнитный момент m , осуществляющий Ларморовскую прецессию вокруг оси, параллельной H_0 . Это же справедливо и для суммарного магнитного момента \vec{M} (рис. 3.7).

Ларморовская частота зависит от величины ядерного магнитного момента и от внешнего магнитного поля H_0 , но не зависит от угла между векторами m или M и H_0 :

$$\nu = \frac{2mH_0}{h}. \quad (3.7)$$

Прецессия суммарного магнитного момента \vec{M} под действием H_0 и H_1 показана на рис. 3.7. Наличие H_0 приводит к круговому вращению M по поверхности конуса с Ларморовской частотой, пропорциональной H_0 .

Вне условий резонанса, когда частота переменного поля H_1 отличается от Ларморовской, сигнал ЯМР не наблюдается. «Дополнительное» поле H_1 приводит к появлению «поворачивающего» момента, отклоняющего M от исходного направления (рис. 3.7).

До сих пор речь шла о частоте линейно поляризованного поля H_1 . Это поле, однако, складывается из двух полей, вращающихся с частотой ω вокруг оси z в противоположных направлениях. Поле, направление вращения которого совпадает с направлением прецессии \vec{M} , взаимодействует с последней. Влияние противоположно вращающегося поля пренебрежимо мало.

Вне условий резонанса ($\omega \neq \omega_0$) знак «поворачивающего» момента периодически меняется с частотой $\omega - \omega_0$ и усредняется во времени до нуля. В условиях резонанса ($\omega = \omega_0$) поворачивающий момент действует всегда в одном направлении и изменяет угол θ между M и осью z . Это приводит к поглощению или выделению энергии (в зависимости от угла «поворачивающего» момента). Величина изменения θ пропорциональна значению H_1 и интервалу времени его действия. Важно отметить, что вектор H_1 вращается в плоскости $x-y$ (рис. 3.7).

Отдельные ядерные спины подвергаются действию не только внешнего поля H_0 . На них влияют также значительно более слабые локальные магнитные поля других ядерных спинов, а также магнитные поля, вызываемые движением электронов окружающих атомов. Дополнительно к этому, благодаря неизбежной неоднородности поля H_0 , локальные магнитные поля слегка отличаются для разных ядерных спиновых магнитных моментов. Все это приводит к небольшим различиям частот Ларморовской прецессии различных спинов. Можно сказать,

что на отдельный i -й ядерный спин действует магнитное поле $H_0 \pm \delta H_i$, где δH_i — дополнительное локальное поле. Эта ситуация аналогична описанному ранее примеру с бегунами, имеющими разные скорости.

Итак, на систему ядерных спинов действуют три магнитных поля разных масштабов: H_0 — обычно около 10^4 Гс или выше, H_1 — около 10^{-4} Гс (для не импульсных экспериментов) и δH_i — от 1 до 5 Гс.

Воздействуем на наш образец коротким электромагнитным импульсом Ларморовской частоты, магнитное поле которого направлено вдоль оси x . Импульс настолько короткий, что спиновая система не успевает изменить распределение локальных магнитных полей и ориентации магнитных моментов отдельных спинов. Типичное время этой спин-спиновой релаксации (T_2) составляет $\sim 10^{-4}$ с. В то же время импульс должен быть достаточно длительным, чтобы успеть повернуть вектор суммарной намагниченности M точно на 90° (см. схему экспериментов Хана на рис. 3.8). Магнитное поле 90° импульса достигает 100 Гс, т. е. гораздо выше, чем δH_i . Поэтому во время действия этого импульса мы можем забыть о существовании δH_i , поскольку все отдельные спиновые магнитные моменты прочно привязаны к импульсному магнитному полю. Можно сказать, что импульс приводит к неизбежной фазировке спиновой системы. Теперь спины прецессируют вокруг оси y (см. рис. 3.8 а) и дают исходный сигнал ЯМР (рис. 3.9).

Этот короткий импульс играет роль выстрела стартера в примере с бегунами [27], и все отдельные ядерные моменты начинают Лармо-

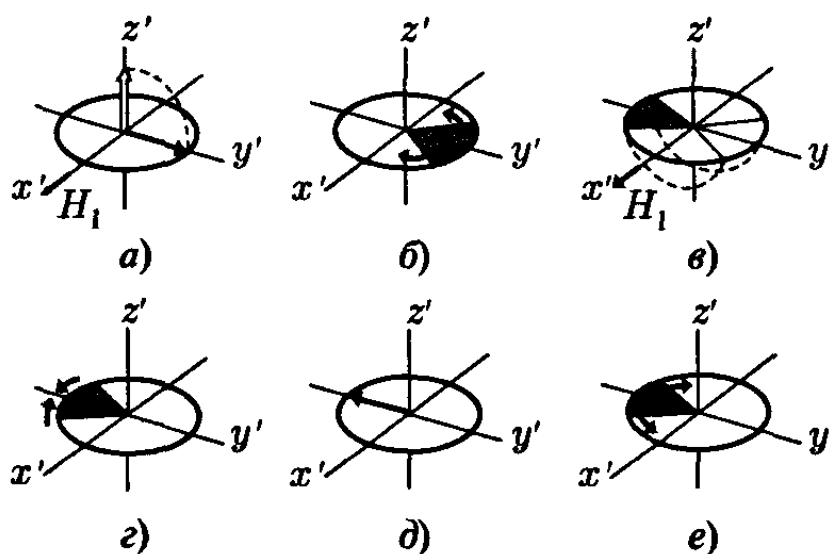


Рис. 3.8. Схема экспериментов Хана

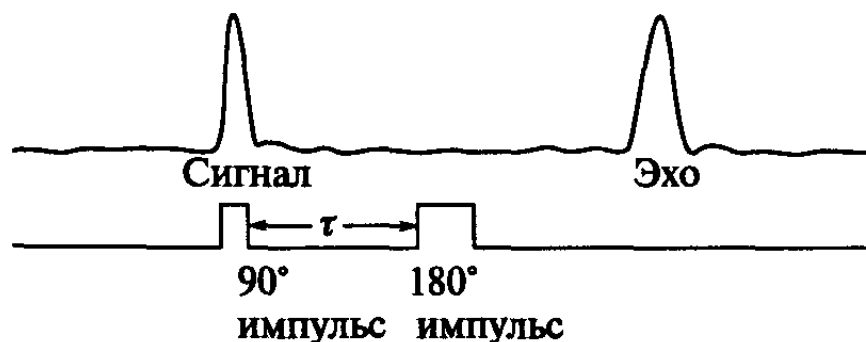


Рис. 3.9. Спиновое эхо

ровскую прецессию в одной фазе. Однако, из-за вышеупомянутых причин (неоднородность магнитного поля и др.) после импульса все спиновые моменты будут иметь различные ориентации относительно H_0 . Намагниченность вдоль оси y уменьшается и исчезает (рис. 3.8 б), и, следовательно, сигнал ЯМР исчезает также (рис. 3.9). Спад этого сигнала характеризуется временем спин-спиновой релаксации T_2 , которая намного короче, чем время спин-решеточной релаксации T_1 . В определенное время τ_1 , посылают второй радиочастотный импульс (180° импульс), который меняет направление прецессии на обратное (рис. 3.8 в). После этого различия в ориентации спинов начнут уменьшаться, и в момент времени $2\tau_1$ спиновые моменты окажутся снова в исходной фазе (рис. 3.8 г и 3.8 д). И возникнет снова сигнал ЯМР (спиновое эхо).

С первого взгляда может показаться, что этот эксперимент точно воспроизводит ситуацию парадокса Лошмидта. После первого импульса спиновая система упорядочивается (все спины начинают прецессию в одной фазе). Энтропия спиновой системы в этот момент мала. Затем начинается спонтанная релаксация к неупорядоченному состоянию, и до момента времени τ энтропия системы возрастает. После второго импульса энтропия спиновой системы спонтанно понижается до исходного минимального уровня.

Что ошибочно в этом рассуждении?

Значение суммарной намагниченности M в течение всего интервала времени 2τ непрерывно понижается из-за медленной спин-решеточной релаксации. Если после первого импульса экспериментатор подождет достаточно долго, то значение M понизится до величины, соответствующей равновесному состоянию перед первым импульсом и разница населенностей Зеемановских уровней будет снова удовлетворять закону распределения Больцмана (3.8), и сигнал ЯМР исчезнет необра-

тимо. В течение всего времени от первого импульса до появления сигнала эха в момент времени 2τ избыток энергии системы ядерных спинов диссипирует. Упорядоченность спиновой системы по отношению к предпочтительной ориентации моментов спинов вдоль оси H_0 постепенно понижается, и поэтому энтропия спиновой системы в момент времени 2τ будет немного выше, чем сразу после первого импульса.

В начале всего процесса спиновая система не была хаотичной. Ее упорядоченность была специально приготовлена первым импульсом. Приготовлена в том же смысле, что и выстраивание бегунов перед стартом. Среди огромного количества возможных распределений Ларморовских частот между спинами первый импульс выбирает только одну (в идеале). Это означает, что первое возникновение сигнала ЯМР сопровождается понижением энтропии. В течение всех последующих спонтанных релаксационных процессов энтропия спиновой системы возрастает.

Конечное состояние спиновой системы в момент времени 2τ не может быть получено из хаотичного состояния. Это состояние было приготовлено с самого начала, но было неупорядочено из-за спин-решеточной релаксации.

В этом примере значение намагниченности M играет роль макросостояния системы, и ее энтропия спонтанно возрастает после первого импульса в согласии со вторым законом термодинамики. Различные распределения ориентации отдельных спинов (т. е. распределения Ларморовских частот) являются возможными микросостояниями спиновой системы. В отсутствие спин-спинового взаимодействия, при идеально монохроматическом H_1 и т. п. микросостояние, приготовленное первым импульсом, будет сохраняться, т. е. «на языке микросостояний» энтропия системы будет постоянна.

В своем парадоксе отражения Лошмидт на самом деле рассматривает микросостояние системы, считая уравнения движения неизменными. Это последнее предположение эквивалентно постулату об отсутствии спин-спинового взаимодействия в описанном выше эффекте спинового эха.

В заключение можно сказать, что спор Больцмана с Лошмидтом в сущности носил семантический характер: они говорили о разных вещах, используя одинаковую терминологию.

Часть II

ОСНОВНЫЕ РЕШАЕМЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

Введение. Смысл слов

Строго говоря, в науке не существует полностью решаемых проблем. Каждая ветвь науки образует иерархическую конструкцию. В основе каждой ветви науки лежат постулаты, которые не могут быть доказаны («законы первого рода», см. выше). Все другие законы могут быть логически выведены из этих постулатов. Сведение наблюдаемых фактов или законов второго рода к постулатам называется пониманием или объяснением.

В основе физики лежит несколько постулатов. Я намеренно ограничиваю рассуждения физикой: все другие части естественных наук (включая химию), не требуют специальных постулатов, кроме физических.

Вопрос о решаемости или нерешаемости биофизических проблем сводится таким образом к следующему вопросу: можно ли понять феномены живой материи, т. е. можно ли свести их к первым принципам физики. С точки зрения автора, некоторые — можно, а некоторые (немногочисленные, но важные) — нельзя. Число решаемых, но еще не полностью решенных биофизических проблем очень велико. Мы обсудим здесь только две из них, которые, с точки зрения автора, наиболее актуальны и интересны в рамках современной биофизики. Это, конечно, дело вкуса.

Проблема стрелок на биохимических схемах реакций

4.1. Постановка проблемы

На рис. 4.1 представлена одна из бесчисленных схем биохимических реакций, которые можно найти в любом учебнике биохимии. Мы видим химические вещества, которые превращаются в другие с помощью специфических катализаторов (ферментов). Стрелка указывает нам, что во что превращается под действием специфического фермента. Эта стрелка и есть изображение химического превращения. Чтобы выяснить механизм ферментативного катализа химической реакции, необходимо знать механизм действия фермента, осуществляющего данную реакцию. Мы увидим ниже, что молекула каждого фермента есть фактически машина, реализующая катализируемое химическое превращение. Чтобы понять смысл биохимических схем, ученый должен знать конструкции и способы функционирования каждого фермента на этих схемах. Другими словами, каждая стрелка должна быть ассоциирована с конкретной молекулярной машиной. В настоящее время ясно, что эта задача может быть выполнена, что эта проблема биологической физики решается. В течение последних лет подобная работа была выполнена для ряда биохимических реакций. Остается исследовать еще не одну тысячу. Этим стоит заняться физикам, изучающим биологические проблемы.

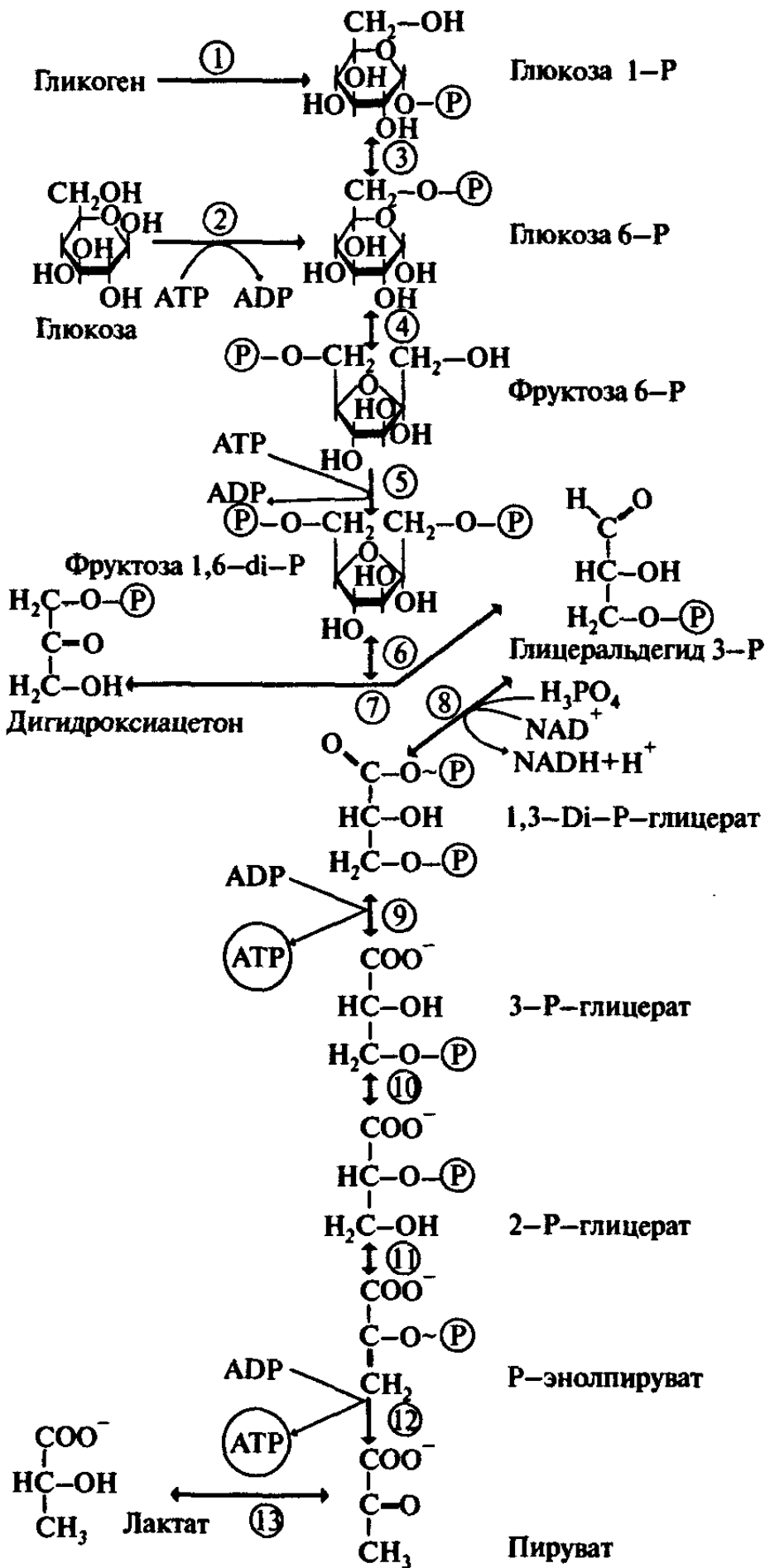


Рис. 4.1. Типичная карта биохимических реакций

4.2. Как? Почему? Зачем?

Когда физик исследует неживые объекты, он может задать два основных вопроса: как? и почему? Например, он может спросить: «Как расположены шесть атомов углерода и шесть атомов водорода в молекуле бензола?» И получить ответ: «Все эти атомы лежат в одной плоскости. Атомы углерода образуют гексагональное кольцо с атомами водорода, связанными с атомами углерода под углами 120° к связям С—С». После этого физик может спросить: «Почему молекула бензола имеет такую структуру?» и получить ответ: «Потому что эта структура соответствует минимальному значению энергии». Вопросы типа «почему» можно продолжать до тех пор, пока не будет достигнут постулат: «это так, потому что это так!», и все будут счастливы.

Когда физик исследует живые объекты, компоненты живых объектов или вещи, специально сделанные живыми объектами, может быть задан новый вопрос: зачем? Такой вопрос не имеет смысла для всех других объектов. Вы можете спросить: «Зачем в моем автомобиле стоит мотор?» и получить ответ: «Для того, чтобы выполнять свою функцию — позволить мне ехать». Вы можете спросить также: «Зачем в моей крови есть эритроциты?» И получить ответ: «Чтобы выполнять их функцию — переносить молекулярный кислород от легких к тканям».

Другими словами, живые объекты, компоненты живых объектов и вещи, намеренно сделанные живыми объектами, имеют цель, имеют смысл.

Кажется тривиальностью утверждение, что живая материя высоко упорядочена. На самом деле, если измерить степень упорядоченности, используя энтропийные единицы или содержание информации (см. выше), обнаружится, что упорядоченность живой материи не превышает упорядоченность любого неживого объекта в конденсированной фазе (1). Важно то, что упорядоченность живой материи, любого биологического объекта имеет смысл.

Что такое смысл? Как можно создать осмысленную информацию? Один простой пример [30]. Имеется сейф с замком, который можно открыть с помощью кода. Имеется набор множества цифр от 0 до 9 и устройство, позволяющее выбрать случайным образом три цифры из этого набора. Мы выбираем три цифры и используем их как код

замка сейфа. Перед этой операцией любая последовательность трех цифр ничем не отличалась от других: все последовательности не имели смысла. Используя эти случайно выбранные цифры в качестве кода, мы придали смысл этой последовательности. Этот смысл очень прост: эта последовательность может открыть сейф, а другие — нет.

В этом примере осмысленное упорядочение, осмысленная информация была создана запоминанием случайного выбора. Мы именно создали новую информацию, а не извлекли ее из шума. До введения случайной трехцифровой последовательности в замок сейфа никакой информации о предпочтительности такой последовательности не существовало. Упорядоченность обрела смысл, информация была создана. В результате непредсказуемое превратилось в неизбежное. Костлер цитирует композитора Пьера Буле, который сказал, что превращение непредсказуемого в неизбежное есть творчество. Не исключено, что принцип запоминания случайного выбора лежит в основе любой творческой активности.

Способность создавать новую информацию, придавать смысл упорядочению, есть, вероятно, обязательное свойство живой материи. Системы, способные создавать новую, осмысленную информацию, обладают и другим общим свойством. Они содержат осмысленные компоненты, конструкции, времена жизни, которые превышают время рабочего цикла этих систем. Это означает, что замок не должен разрушиться после введения кода, прежде чем хотя бы один раз трехцифровой код не был использован. Существование долго живущих, медленно релаксирующих структур (конструкций, см. 3.3.2) обязательно для живой материи. Невозможно получить биологический объект, используя только газовую фазу.

4.3. Молекулярные машины

На рис. 4.2 изображены конструкции двух типов: ферма (А) и машина (В). Фермы — это конструкции без выделенных внутренних степеней свободы. Машины могут использовать свои особые (механические) степени свободы, чтобы передавать внешнюю или внутреннюю силу от одной части системы к другой.

Важно подчеркнуть, что речь идет о переносе силы, а не энергии. Дискуссия по поводу сравнительной важности понятий «энергия» и «сила» в науке имеет долгую историю [11, 31]. Она началась с попытки

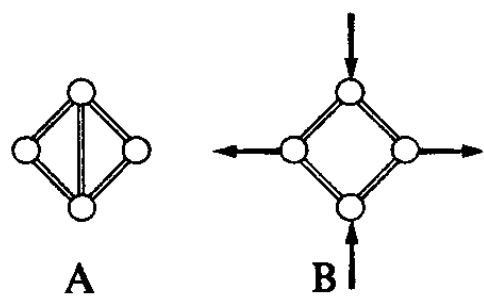


Рис. 4.2. Ферма (А)
и машина (В)

предложить меру силы как причины движения великим французским ученым Рене Декартом. Анализ экспериментальных данных привел Декарта принять в качестве меры механической силы значение mv (теперь это называется импульсом).

Подход немецкого ученого Лейбница был также основан на экспериментах. Эти эксперименты (бросание камней вверх с различными начальными скоростями) были выполнены Галилеем в конце XVI века. В качестве меры механической силы Лейбниц предложил величину mv^2 (теперь пишут $mv^2/2$ и называют кинетической энергией механического движения). Лейбниц назвал свою «силу» *Vis viva* — живая сила.

Великий Исаак Ньютон был полностью на стороне Декарта и все время игнорировал работы Лейбница. Возможно, это было связано с их конфликтом о приоритете создания дифференциального исчисления. Лейбниц, в свою очередь, называл силу Ньютона *Vis mortua* — мертвая сила. Этот терминологический спор значительно замедлил формулировку принципа сохранения энергии.

Благодаря огромному авторитету Ньютона идея Лейбница и само понятие работы, производимой силой, были практически забыты. Только в середине XVIII столетия швейцарский ученый Бернулли снова начал использовать термин *Vis viva*, а в начале XIX столетия английский ученый Юнг предложил использовать термин «энергия» как меру способности движущегося тела производить работу.

Около половины столетия потребовалось, чтобы распространить понятие энергии и сформировать принцип ее сохранения на тепловые и другие физические явления. Клаузиус завершил создание современной феноменологической термодинамики. До настоящего времени эта наука является основой химической термодинамики и химической кинетики. В свою очередь, эти области науки являются общепринятыми основаниями для описания и понимания биохимических процессов.

Мы можем сказать таким образом, что Лейбниц в конце концов выиграл свой спор с Ньютоном. «Энергия» — наиболее часто употребляемое слово в научных книгах и статьях, посвященных биохимии и биофизике. Почти никто не использует понятие силы при рассмотрении химических реакций.

Я думаю, что первым кто сказал о важности сил в молекулярных процессах, был Ричард Фейнман. В его статье, опубликованной в 1939 году [32] он пишет, что на молекулярном уровне не существует различий между электрическими и механическими силами.

До тех пор пока химик ограничивается исследованиями небольших молекул в газовой фазе и разбавленных растворах, все кажется ясным и понятным. Уравнения типа Вант-Гоффа и Аррениуса или Эйринга могут вполне удобно описывать термодинамику и кинетику химических реакций. Рассмотрим этот классический подход более детально.

4.4. Основы термодинамики и кинетики химических реакций

Начнем с элементарных актов в простой химической реакции



Здесь k_1 и k_2 , соответственно, константы скорости при единичных концентрациях реагентов прямой и обратной реакции. Константа равновесия реакции

$$K_{eq} = \frac{k_1}{k_2} \cdot \frac{C_{AB}}{C_A C_B}. \quad (4.2)$$

Здесь C_i — концентрация i -го компонента реакции в условиях химического равновесия. На рис. 4.3 представлена традиционная схема изменений энергии во время химической реакции. Ось абсцисс является так называемой «координатой реакции» R , т. е. обобщенные относительные положения всех атомов реагирующей молекулы во время перехода от левого состояния к правому состоянию (рис. 4.3). По оси ординат отложена полная энергия химической системы. Параметры на схеме рис. 4.3 ΔH^0 , E_a^f и E_a^b обычно используются для описания химических реакций в рамках классической химической

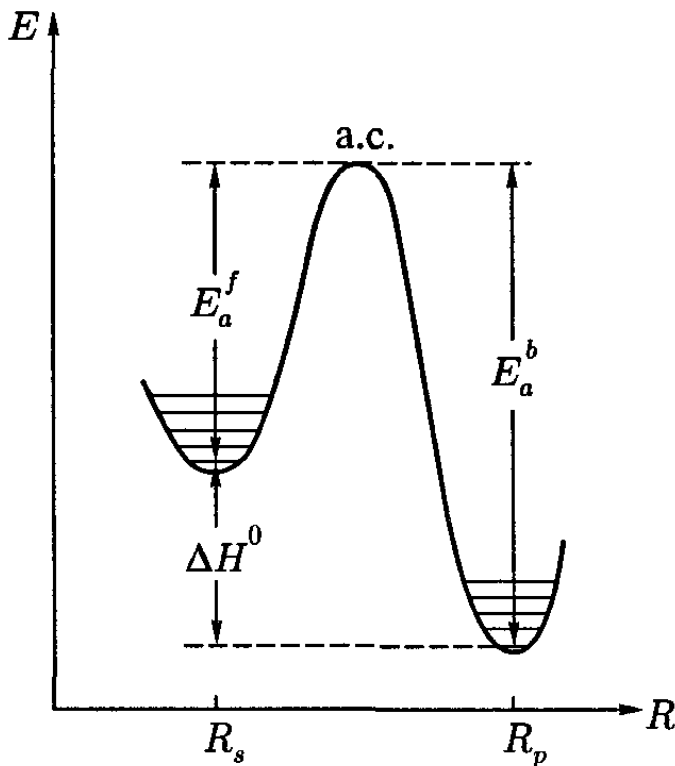


Рис. 4.3. Изменения энергии системы в ходе химической реакции

начальных и конечных продуктов низшими являются т. н. нулевые энергетические уровни, соответствующие температуре $T = 0$ К. Для адекватного термодинамического описания химической реакции обычно необходимо знать стандартное изменение энтропии, т. е. разницу энтропии равновесных начального и конечного состояния химической системы. Изменения энтропии в ходе химической реакции могут зависеть от пути реакции, так что было бы ошибочным откладывать непрерывные изменения энтропии на схеме, аналогичной приведенной на рис. 4.3. Непрерывная линия изменений энергии на рис. 4.3 означает, что мы молчаливо предполагаем, что при каждом значении координаты реакции R энергия в химической системе успевает достичь равновесия в соответствии с непрерывно изменяющимся состоянием системы. Это необязательно верно.

Главное уравнение химической термодинамики, связывающее ΔH^0 и ΔS^0 с константой равновесия K_{eq} :

$$\exp \left\{ \frac{\Delta S^0}{R} \right\} \exp \left\{ - \frac{\Delta H^0}{RT} \right\} = K_{eq} \quad (4.3)$$

термодинамики и кинетики. Параметр ΔH^0 — это стандартное (т. е. при единичных концентрациях реагентов) изменение энтальпии системы. Его значение равно «теплоте реакций», т. е. полному изменению энергии системы, вызванному химическим превращением. Кинетические параметры E_a^f и E_a^b — энергии активации прямой и обратной реакций соответственно. Согласно квантовой механике все эти параметры должны отсчитываться от дискретных энергетических уравнений, а не от дна энергетической ямы. В обеих ямах для

Это уравнение эквивалентно следующему:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_{eq}. \quad (4.4)$$

Здесь ΔG^0 представляет стандартное изменение свободной энергии Гиббса в результате химической реакции. Для «идеальных систем» величины K в уравнениях 4.3, 4.2 эквивалентны. Уравнение 4.2 позволяет в принципе определять экспериментально константу равновесия, измеряя равновесные концентрации реагентов.

Измерение температурной зависимости константы равновесия K позволяет определить значение ΔG^0 с помощью уравнения Вант-Гоффа.

$$\frac{d(\ln K_{eq})}{d(1/T)} = -\frac{\Delta H^0}{R}, \quad (4.5)$$

а затем рассчитывать ΔS^0 с помощью уравнения 4.3. Этот подход Вант-Гоффа используется в подавляющем большинстве литературных данных по термодинамическим параметрам биохимических реакций. Откладывая $\lg K$, экспериментально измеренный при разных температурах, против $1/T$, можно рассчитать значения ΔS^0 . Этот широко используемый подход молчаливо предполагает, что ΔS^0 не зависят от температуры или удовлетворяют следующему уравнению

$$\frac{\partial(\Delta H^0)}{\partial T} = \frac{T \partial(\Delta S^0)}{\partial T}. \quad (4.6)$$

В рамках общепринятого термодинамического подхода изменение ΔH^0 и ΔS^0 с температурой вызывается только изменением распределения реагирующих молекул по Больцмановским уравнениям, в то время как формы потенциальных ям (рис. 4.3) остаются независимыми от температуры. Мы увидим далее, что это условие может не выполняться для многих биохимических реакций, катализируемых ферментами.

Существует простой метод проверки правильности определения ΔH^0 с помощью уравнения Вант-Гоффа. Тепловой эффект химической реакции можно измерить непосредственно калориметрическим методом. Однако, не существует методов прямого измерения активационных параметров, определяющих скорость химической реакции.

Согласно знаменитому уравнению Аррениуса константа скорости химической реакции равна

$$k = A \exp \left\{ - \frac{E_a}{RT} \right\}. \quad (4.7)$$

Здесь E_a — энергия активации (см. рис. 4.3). Предэкспоненциальный («частотный») множитель A равен числу столкновений реагирующих молекул за единицу времени. Множитель A предполагается независимым от температуры. В этом случае

$$\frac{d(\ln k)}{d(1/T)} = - \frac{E_a}{R}. \quad (4.8)$$

Поэтому E_a можно рассчитать, откладывая экспериментально измеренные значения $\ln k$ против $1/T$. Согласно простой теории столкновения химической кинетики, акт химического превращения может произойти, только если суммарная кинетическая энергия сталкивающихся молекул превосходит активационный барьер E_a . Экспоненциальный множитель в (4.7) определяет долю таких столкновений, которые могут привести к акту химической реакции. Отметим, что (4.7) предполагает выполнение Больцмановского равновесного распределения энергий молекул в реакционной смеси.

Эйринг предложил более сложный подход в своей теории активированного комплекса (см. например, [33]). Обобщенная координата реакций R на рис. 4.3 символизирует путь между исходной и конечной конфигурациями молекул, которые нужно пройти, чтобы преодолеть низший возможный потенциальный барьер. Максимальное значение этого барьера (точка «а. с.» на рис. 4.3) является седловой точкой: она представляет максимум потенциальной энергии при движении вдоль координаты реакции и минимум потенциальной энергии вдоль других направлений. Статистический расчет, используемый при таком подходе, внутренне противоречив. При расчете предполагается, что между начальным состоянием и «активированным комплексом» существует термодинамическое равновесие, которое сохраняется в течение всего времени химического превращения. Мы увидим, что во многих случаях, особенно для ферментативных реакций, это не верно. Ниже показана упрощенная форма уравнения Эйринга для константы

скорости

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp \left\{ \frac{S_a}{R} \right\} \exp \left\{ - \frac{H_a}{RT} \right\}. \quad (4.9)$$

Здесь k_B — константа Больцмана, h — константа Планка, S_a и H_a , соответственно, энтропия и энтальпия активации. Энтальпия активации H_a в (4.9.) играет роль энергии активации в уравнении Аррениуса (4.7). Между этими величинами нет различия (см., например, [1]).

Состояние активированного комплекса не является реальной молекулой и поэтому не может быть непосредственно фиксировано и «измерено». Его время жизни носит характер бесконечно малой величины. Скорость реакции, таким образом, это число молекул, проходящих через состояние активированного комплекса за единицу времени. Теория Эйринга предполагает, что это происходит бесконечно быстро. Это означает, что скорость реакции определяется числом химических превращений в единицу времени, а не длительностью отдельного элементарного акта.

Расчет химической кинетики в рамках подходов Аррениуса и Эйринга основан на постулатах классической равновесной термодинамики. Предполагается, что химическая система проходит через ряд равновесных состояний. Принцип микроскопической обратимости действует на всем пути от исходных до конечных продуктов. Отсюда следует, что пути прямой и обратной реакции совпадают. Как было подчеркнуто выше, однако, активационные параметры E_a и S_a нельзя измерить непосредственно. Необходимо поэтому оценить применимость общепринятых подходов физической химии, предложенных много лет назад для описания поведения низкомолекулярных соединений в газовой фазе и в разбавленных растворах для биохимических процессов.

Для сложных молекул (например, белков) изменение температуры может привести не только к изменению Больцмановского распределения молекул по уровням энергии, но и к изменениям структуры белка. Такие конформационные изменения могут изменить форму потенциальных ям, характеризующих процесс (см. рис. 4.3). Это означает, что формулы (4.5) и (4.8) могут оказаться неверными и использование уравнения Вант-Гоффа в термодинамике так же, как и Аррениуса и Эйринга в кинетике, могут привести к ошибочным результатам. Так,

например, небольшие изменения конфигурации белка с температурой могут вызывать значительные изменения активационного барьера, рассчитанного по Аррениусу или Эйрингу, для химического превращения субстрата, связанного с ферментом, без заметных изменений истинной энергии активации S_a . В узком температурном интервале, обычном при исследовании ферментативных реакций, любая слабая температурная зависимость энергии активации E_a может быть аппроксимирована линейным законом: $E_a = B + bT$, где B и b — константы.

Подставляя E_a в уравнение (4.7) или (4.9), получаем:

$$k = A \exp \left\{ -\frac{b}{R} \right\} \exp \left\{ -\frac{B}{RT} \right\} \quad (4.10)$$

и

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp \{S_a - b\} \exp \left\{ -\frac{B}{RT} \right\}. \quad (4.11)$$

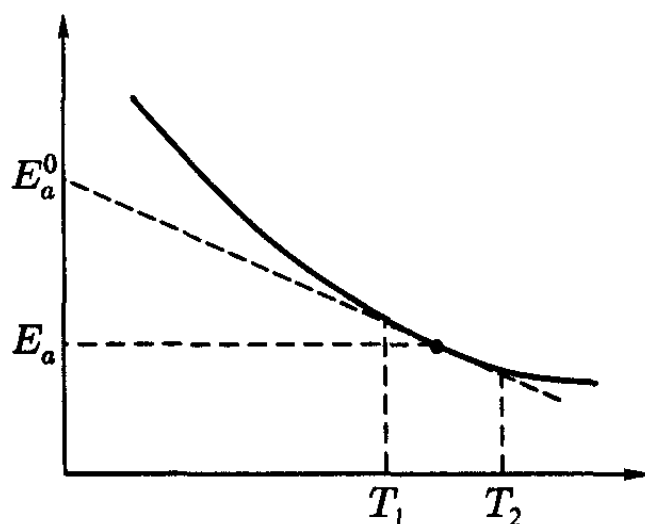


Рис. 4.4. Истинная и кажущаяся энергии активации

сти E_a (рис. 4.4). Даже если E очень слабо зависит от температуры в исследуемом температурном интервале $T_1 - T_2$, разница между истинным и кажущимся значениями активационных параметров может быть велика.

Сказанное справедливо и для уравнения Вант-Гоффа (4.5).

В классической химической кинетике скорость реакции определяется как число мгновенных актов в единицу времени. Если, однако, конформационная релаксация белков является частью элементарного химического акта, последний не может считаться мгновенным.

Белки, как и другие макромолекулярные компоненты живой материи, представляют собой не только статистические, но и механические системы. Это значит, что во многих случаях, когда мы имеем дело с промежуточными (неравновесными) состояниями макромолекул, а не просто с квазиравновесными, исходными или конечными состояниями системы, использование свободной энергии становится бессмысленным. Механика оперирует только полной энергией и ее производной по расстоянию, т. е. силой. Такой «механический» подход к ферментативному катализу и биоэнергетическим процессам должен поэтому включать понятие силы.

4.5. Ферментативный катализ

Исходным источником энергии для жизни на Земле является солнечный свет, но он никогда не утилизируется непосредственно без предварительной трансформации энергии квантов света в энергию химических связей. Непосредственным источником энергии для всех типов жизненной активности являются химические реакции, идущие с освобождением энергии. Можно сказать поэтому, что важнейшими элементами живой материи являются не просто машины, но химические машины.

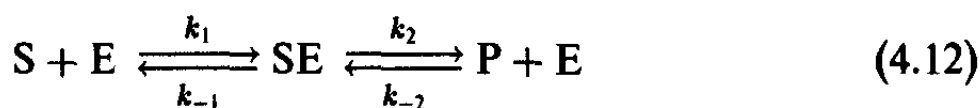
Белковые катализаторы, т. е. ферменты, ускоряют практически каждый важный внутриклеточный процесс.

Здесь стоит отметить, что проблема функционирования ферментов неотделима от общей проблемы трансформации энергии в биологических системах.

Что такое катализатор? Согласно учебникам физической химии, катализатор — это вещество, влияющее на скорость химических превращений других веществ и не меняющееся при этом. В биохимии принято называть начальные вещества химического превращения субстратами, а конечные — продуктами. Сказанное выше означает, что после каждого акта превращения субстратов в продукт фермент возвращается в свое исходное состояние. Исходное и конечное состояния молекул фермента не изменяется, в то время как концентрация молекул субстрата и продукта меняется с каждым оборотом фермента.

Существует огромная литература, касающаяся как экспериментальных, так и теоретических аспектов ферментативного катализа. Я затрону здесь только те из них, которые имеют прямое отношение к главной проблеме этой главы.

Л. Михаэлис сформулировал классический подход к описанию процесса трансформации субстрат-продукт под влиянием фермента. В соответствии с этим подходом, молекулы субстрата и фермента прежде всего образуют так называемый комплекс Михаэлиса, в котором превращение субстрата в продукт идет легче, чем в случае свободного субстрата. Схема ферментативной реакции может быть представлена следующим образом:



Здесь k_1 , k_{-1} , k_2 и k_{-2} — константы скорости соответствующих реакций. Анализ этой схемы в рамках формальной химической кинетики приводит к знаменитому уравнению Михаэлиса—Ментен:

$$V_0 = \frac{V_{\max}[S]}{[S] + K_M} \quad (4.13)$$

Здесь V_0 — начальная скорость реакции, т. е. скорость образования продукта ($d[P]/dt$), $[P]$ — концентрация продукта, $[S]$ — концентрация субстрата, V_{\max} — максимальная начальная скорость реакции (при $S \rightarrow \infty$), K_M — константа Михаэлиса:

$$K_M = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} \quad (4.14)$$

Согласно (4.13) константа Михаэлиса равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной:

$$K_M = [S] \quad (V_0 = V_{\max}/2) \quad (4.15)$$

Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата описывается гиперболической кривой (рис. 4.5). Согласно Михаэлису K_M является главной характеристикой ферментативной реакции для данного субстрата при фиксированных значениях температуры, pH и т. д. Широко используемая схема Михаэлиса ферментативного катализа

основана на классической химической кинетике, развитой в конце XIX века для химических реакций низкомолекулярных соединений в газовой фазе или разбавленных растворах. Все последующие теории ферментативного катализа используют, в конечном счете, ту же основу [1, 31]. Однако, как было сказано выше, химические процессы с участием макромолекулярных соединений (белков) протекают при возбуждении особых механических степеней свободы. В литературе было независимо предложено два очень близких подхода к ферментативному катализу и процессам внутриклеточной трансформации энергии, учитывающие механические аспекты функционирования ферментов. Конечно, истинная история этих подходов включает множество работ и ученых (почти полную библиографию можно найти в уже цитированных книгах), но согласованный анализ ситуации связан с двумя группами исследований: первая — из Московского института химической физики и вторая — из Лондонского университета.

Я начну с релаксационной концепции ферментативного катализа. Первое указание на отклонение каталитического акта ферментативной реакции от классической термодинамики и классической кинетики было, по-видимому, высказано в 1971 году [34]. Было показано, что применение основных постулатов Аррениуса и Эйринга к большинству ферментативных процессов может привести к бессмысленным значениям активационных параметров. Функционирование фермента больше похоже на работу механической конструкции, чем на обычную каталитическую химическую реакцию. Феноменологическая самосогласованная релаксационная теория ферментативного катализа была предложена в 1972 году [35, 36]. Принципиальная идея релаксационной концепции заключается не просто в том, что конформационная

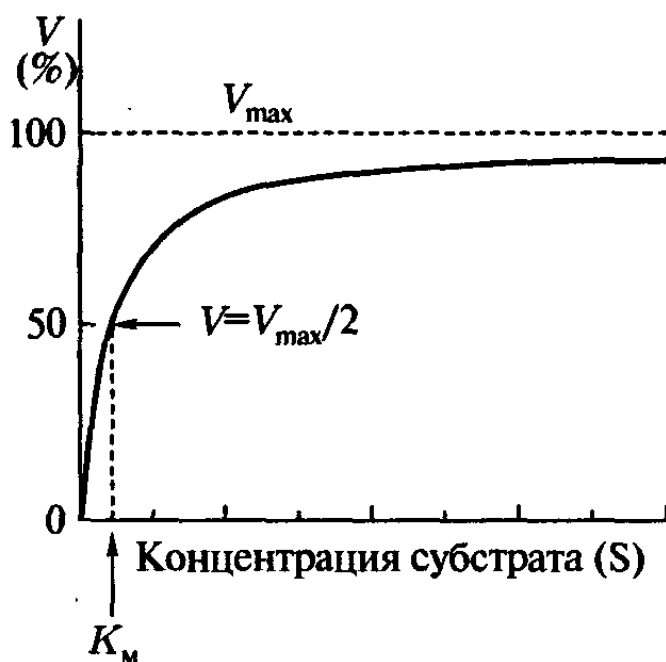


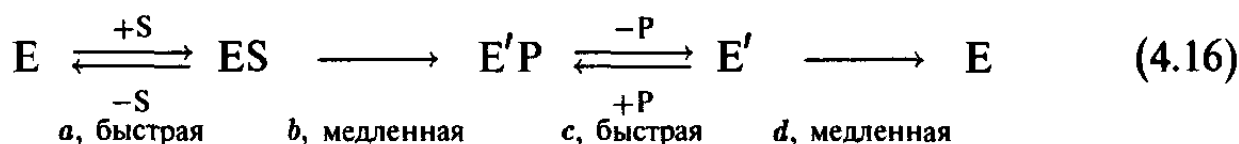
Рис. 4.5. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата (по Михаэлису)

релаксация субстрат-ферментного комплекса связана с изменением каталитической активности фермента.

Присоединение субстрата к активному центру фермента инициирует конформационную релаксацию, действующую как движущая сила, которая толкает химическую систему (молекулы субстрата, связанные с активным центром фермента) вдоль координаты реакции.

Любое локальное химическое изменение молекулы белка (присоединение субстрата или ингибитора к активному центру, редокс изменения металла в протетической группе, ионизация кислотной или основной группы и т. д.) приводит к появлению конформационно неравновесного состояния. Быстрая колебательная релаксация активного центра и его ближайшего окружения происходит немедленно после локального возмущения, в то время как структура основной белковой глобулы остается практически неизменной. Молекула становится неравновесной. Новое, кинетически доступное состояние фермент-субстратного комплекса соответствует конформационно измененной структуре с продуктом, связанным с активным центром. Превращение субстрата в продукт реализуется в ходе конформационной релаксации фермент-субстратного комплекса к новому состоянию равновесия. Этот переход протекает чрезвычайно медленно по сравнению с масштабом времени колебательной релаксации. В некоторых случаях этот процесс занимает несколько сотен миллисекунд или даже несколько секунд [37]).

Схема ферментативной реакции может быть представлена теперь следующим образом:



Здесь E' означает конформационно измененную молекулу фермента.

Эта предельно упрощенная схема включает два типа стадий:

1. Быстрые обратимые стадии связывания и отцепления (стадии a и c).
2. Стадии медленной необратимой релаксации (стадии b и d).

Химические превращения $S \longrightarrow P$ — это один из элементарных актов схемы (4.16). На рис. 4.6 изображена разветвленная схема с набором траекторий, ведущих от ES к $E'P$ (стадия b в уравнении 4.16).

Для любой сложной глобулы фермента имеется множество возможных путей и возможных промежуточных неравновесных состояний фермент-субстратного комплекса. На рис. 4.7 показан профиль потенциальной энергии при движении системы вдоль одного из возможных путей от S к P . Конечно, вероятности реализации различных путей отличаются друг от друга. Каждый элементарный акт на рис. 4.6 начинается с образования нового неравновесного состояния системы и его последующей релаксации к следующему состоянию после преодоления соответствующего барьера.

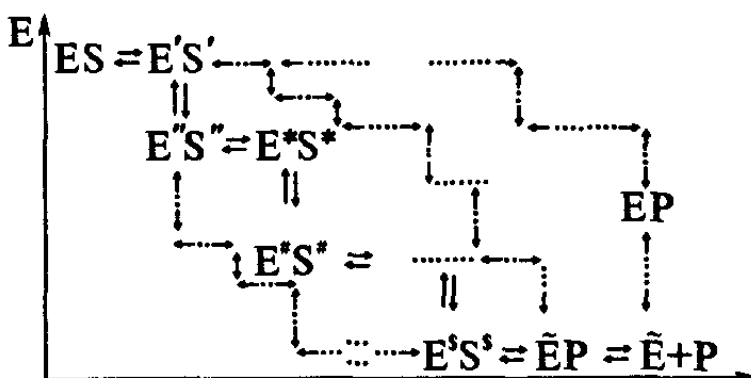


Рис. 4.6. Разветвленная схема ферментативной реакции

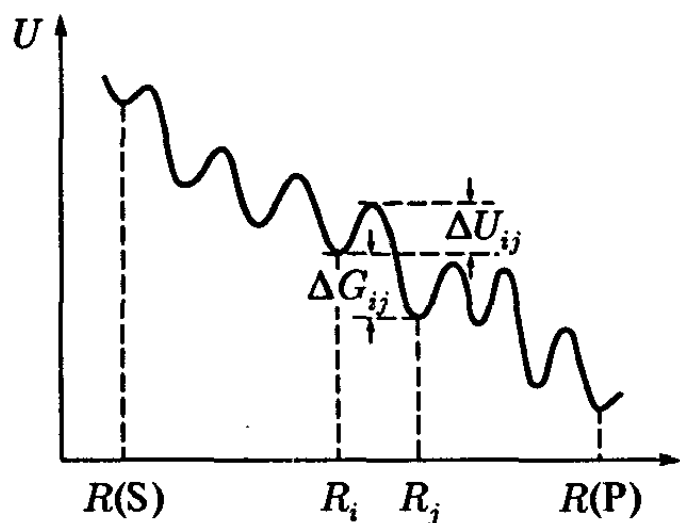


Рис. 4.7. Профиль потенциальной энергии вдоль одного из возможных путей на схеме 4.6

Мы можем сказать, что релаксационный процесс в определенной степени детерминирован. В течение этого процесса релаксировавшая часть белковой глобулы постепенно увеличивается и «механическое движение» релаксирующей молекулы фермента происходит под действием силы, возникающей между релаксировавшей и не релаксировавшей частями макромолекулярного комплекса.

Возможность микроскопического описания этого релаксационного процесса, начиная с первых принципов, практически исключена.

Хотя каждый элементарный акт обратим, весь процесс типа b (так же как и d) практически необратим. Это вынуждает нас рассматривать эволюцию системы от ES до $E'P$ как механическое движение вдоль выделенной степени свободы, которое закончится после достижения равновесного состояния.

Итак, согласно релаксационной концепции, скорость химического превращения субстрата в продукт определяется, как правило, скоростью конформационной релаксации. Температурная зависимость скорости обусловлена не изменениями числа молекул субстрата, способных преодолеть активационный барьер, а изменениями конструкции фермент-субстратного комплекса, которые влияют на путь и, следовательно, на скорость конформационной релаксации. Из приведенного анализа можно сделать еще один важный вывод: прямой и обратный пути реакции, катализируемые ферментом, могут существенно отличаться. Это означает, что «релаксационная схема» может быть реализована только вне термодинамического равновесия системы субстрат-продукт. Другими словами, если фермент «работает» как механическая машина, то механизмы реакции вблизи термодинамического равновесия и вдали от него должны различаться.

Соответствующие экспериментальные данные и их детальный теоретический анализ, так же как и соответствующие ссылки, можно найти в цитируемых выше монографиях.

4.6. Неравновесные состояния белков и их релаксация

В литературе имеется много работ, посвященных конформационно неравновесным состояниям белков (ферментов) после локального возмущения. Помимо простой регистрации, была исследована кинетика релаксации, а также их физические и химические свойства в промежуточных состояниях во время конформационной релаксации. Большинство работ, выполненных в разных лабораториях, использовали белки с ионами металлов в их активных центрах. Это облегчает использование техники электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), оптического поглощения и т. д.

Есть два главных метода получения металлсодержащих белков в неравновесных состояниях.

Для получения и сохранения неравновесных форм металлсодержащих белков и исследования их спектральных и магнитных свойств была разработана специальная техника низкотемпературного восстановления [38]. В этом методе содержащая металл простетическая группа¹⁾ восстанавливается в замороженном водном растворе при температуре жидкого азота с помощью радиолиза. При этом образуются термолизированные²⁾ электроны. Исходные препараты представляют собой белки, активные центры которых могут существовать как в окисленной, так и в восстановленной формах.

После электронного восстановления активного центра возникают кинетически стабилизированное неравновесное состояние. Атом металла в активном центре восстановлен, но его непосредственное окружение изменено настолько, насколько это позволяет замороженная в матрице и поэтому не изменившаяся глобула. Непосредственное окружение активного центра претерпевает колебательную релаксацию, но пространственная структура глобулы остается той же, какой она была в равновесном окисленном белке. Однако новое состояние активного центра и его ближайшего окружения должно в условиях равновесия соответствовать конформации всей белковой глобулы. Напряжение между измененным активным центром и остальными частями макромолекулы приводит к изменению спектральных и магнитных характеристик активного центра. Так возникает конформационно неравновесное состояние белка: ион металла восстановлен, но структура большей части глобулы соответствует окисленному состоянию иона металла. Методы получения, фиксирования и исследования конформационно неравновесных состояний могут с успехом использоваться не только для отдельных белков, но и для внутриклеточных органелл, клеток и целых тканей.

С повышением температуры можно наблюдать релаксацию не релаксировавшей части глобулы к новому равновесному состоянию.

¹⁾ «Простетическая» — небелковая часть фермента. Обычно играет роль активного центра.

²⁾ «Термолизированные» — находящиеся в термодинамическом равновесии с термостатом.

Температура релаксации определяется природой белка и свойствами матрицы.

Конформационно неравновесные состояния белков (и не только металлсодержащих) могут быть получены в растворе при комнатной температуре с помощью следующих методов:

- i. Восстановление иона металла микросекундными (или более короткими) импульсами быстрых электронов или ароматическими анион-радикалами, образуемыми из соответствующих соединений с помощью вспышек света короткой длительности.
- ii. Флаш-фотолиз гем-содержащих белковых комплексов с O_2 , CN^- , NO .
- iii. Скачкообразное добавление субстрата, ингибитора или другого специфического лиганда к равновесному белку, а также скачкообразное изменение рН или ионной силы.

Мы выберем в качестве примера «почетный фермент» — гемоглобин. Строго говоря, гемоглобин не является ферментом, его функция

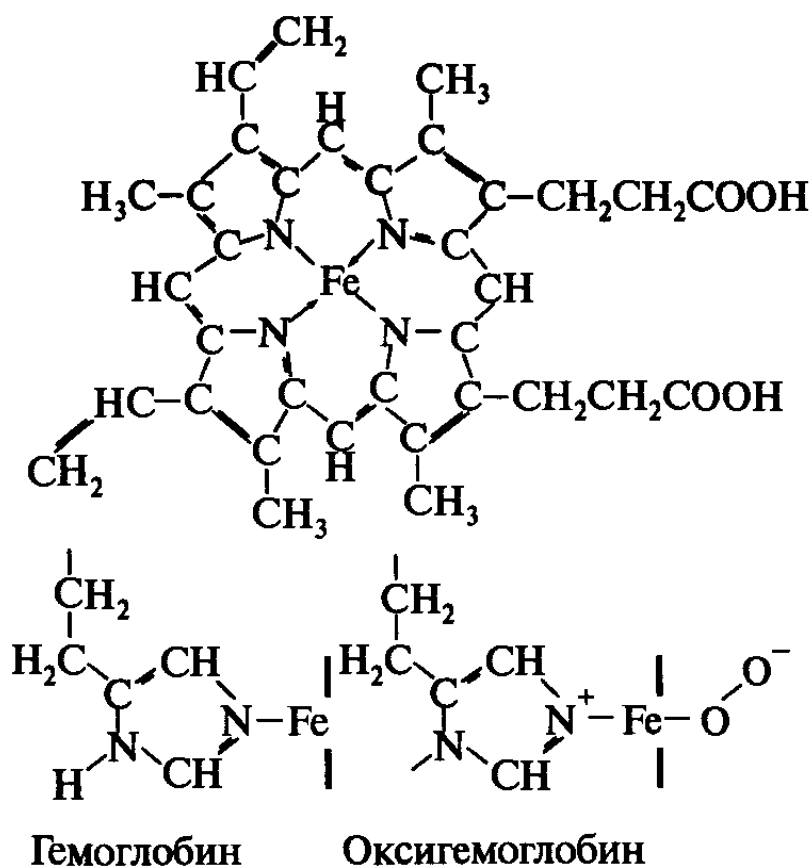


Рис. 4.8. Упрощенная схема активного центра гемоглобина. Структура гема и присоединение кислорода к железу гема

заключается в переносе O_2 от легких к тканям и CO_2 от тканей к легким. После локального возмущения, однако, он ведет себя точно так же, как и ферменты.

Рис. 4.8 представляет упрощенную схему молекулярной структуры гемоглобина.

Молекулы гемоглобина состоят из 4-х субъединиц: двух α и двух β и, соответственно, содержат 4 полипептидные цепочки двух типов. Каждая α -цепочка содержит 141, а β -цепочка — 146 аминокислотных остатков. Вся молекула гемоглобина содержит, таким образом, 574 аминокислот. Строго говоря, эти детали структуры относятся не к гемоглобину, а к его белковому компоненту —

глобину. Каждая субъединица глобина содержит одну небелковую (протетическую) группу — гем: комплекс порфирина с Fe^{2+} . Структура гема показана в верхней части рис. 4.9. Атом железа может образовать шесть координационных связей. Четыре связи направлены к атомам азота порфиринового кольца, а оставшиеся четыре связи — перпендикулярны к плоскости кольца по обе ее стороны. Гемы расположены вблизи поверхности белковой глобулы в специальных «карманах», образованных складками полипептидных цепочек глобина. Нормально функционирующий гемоглобин существует в одной из трех форм: феррогемоглобин (называемый также дезоксигемоглобином или просто гемоглобином), оксигемоглобин и ферригемоглобин (метгемоглобин). Ион железа в феррогемоглобине находится в восстановленной форме Fe^{2+} , одна из двух связей, перпендикулярных к плоскости кольца, соединяет железо с атомом азота гистидинового остатка, другая связь свободна (нижняя часть рис. 4.9). Взаимодействие молекулярного кислорода со свободным гемом приводит к окислению иона железа ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$). В случае феррогемоглобина глобин предохраняет железо гема от окисления.

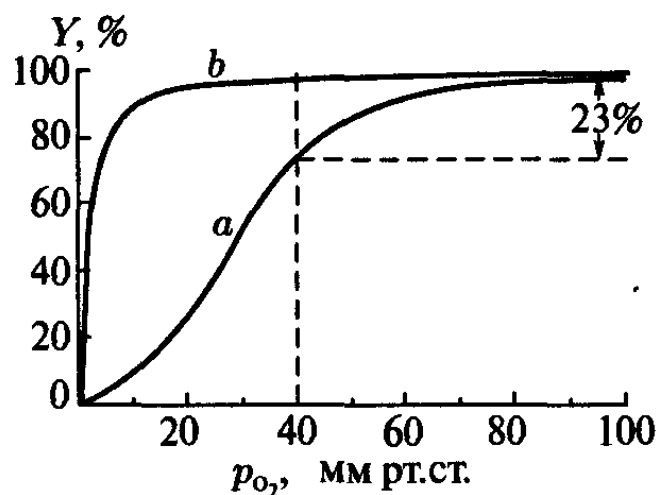
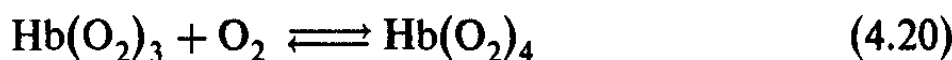
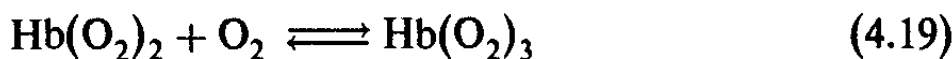
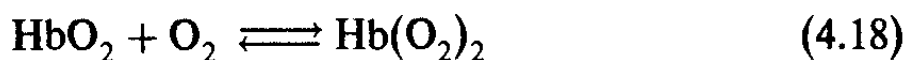


Рис. 4.9. Кривые оксигенации гемоглобина (a) и миоглобина (b)

Мышечные ткани содержат миоглобин, который, грубо говоря, является четвертушкой гемоглобина. Миоглобин имеет только одну субъединицу, структура которой идентична структуре β субъединицы гемоглобина. Миоглобин связывает кислород значительно сильнее, чем гемоглобин, и служит кислородным депо при недостатке кислорода.

Обратимое присоединение кислорода (оксигенация), которое позволяет гемоглобину выполнять его основную функцию, обусловлено возможностью образования сильных пятой и шестой координационных связей и способностью переносить электрон к кислороду от гистидина, а не от железа, т. е. без окисления Fe^{2+} (см. рис. 4.8).

Как уже было сказано выше, молекула гемоглобина содержит четыре субъединицы и, следовательно, четыре гема, каждый из которых может присоединить одну молекулу кислорода. Поэтому реакцию оксигенации можно разделить на четыре стадии:



На рис. 4.9 представлена типичная S-образная кривая оксигенации гемоглобина (кривая *a*) и гиперболическая кривая оксигенации миоглобина (кривая *b*). Последняя соответствует более прочному связыванию кислорода активным центром миоглобина.

В отличие от миоглобина, гемоглобин на начальных стадиях оксигенации обладает низким сродством к кислороду, и равновесие в реакции (4.17) сдвинуто влево. Затем кривая становится круче и при высоких значениях pO_2 достигает насыщения. Это типичный эффект кооперативности.

Активность многих ферментов скачкообразно изменяется от одного значения к другому под действием некоторых низкомолекулярных агентов, которые не принимают непосредственного участия в каталитическом акте [39].

Это явление называется аллостерическим эффектом. Такие ферменты могут существовать в разных конформациях с различными активностями. Эти конформации находятся в динамическом равновесии. Присоединение низкомолекулярного агента смещает равновесие

и меняет поэтому активность фермента. К этому же классу белков принадлежит и гемоглобин.

На рис. 4.10 представлена схема четвертичной структуры двух конформационных состояний гемоглобина. Показаны только изменения в относительном расположении четырех субъединиц.

В форме Т (от английского “tense”) гемы расположены в узких карманах глобулы и присоединение кислорода затруднено. В форме R (от английского “rapid”) атомы железа гема открыты и присоединение кислорода облегчается.

Конформационный переход $T \longrightarrow R$ включает не только изменение четвертичной структуры белковой глобулы. Релаксация затрагивает все части четырех субъединиц. Чтобы понять последовательность событий в ходе релаксационного процесса, рассмотрим основные физические характеристики трех главных форм гемоглобина. Они приведены на рис. 4.11.

В равновесном гемоглобине ион железа (Fe^{2+}) лежит вне порфиринового кольца (примерно на 1 \AA). Он имеет четыре электрона и магнитный момент, равный 5,5 Боровских магнетонов. Оптический спектр поглощения имеет широкую полосу с $\lambda_{\text{max}} = 5,56 \text{ нм}$. В равновесном оксигемоглобине ион железа (Fe^{2+}) находится точно в плоскости порфиринового кольца, все электроны спарены (оксигемоглобин диамагнитен). В спектре оптического поглощения видны две характеристические полосы при 542 и 576 нм. В ферригемоглобине (метгемоглобин) при нейтральных значениях рН молекула кислорода замещается молекулой воды, не связанной химически с ионом железа (Fe^{3+}). Ион железа лежит значительно ближе к порфириновому кольцу, чем в феррогемоглобине (почти в плоскости), имеет пять неспаренных электронов и магнитный момент равный 5,91 Боровских магнетона. Спектр поглощения в видимой области не имеет выраженных характеристических полос.

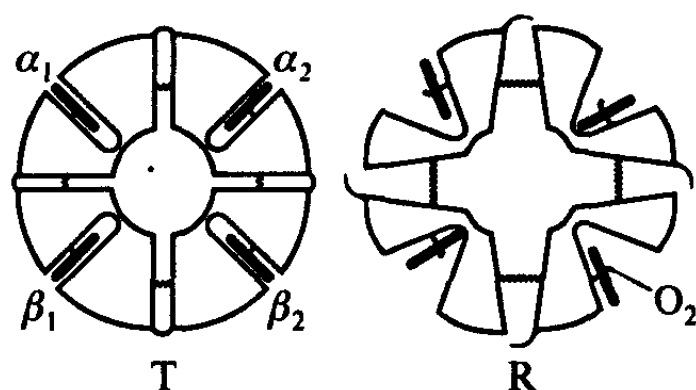


Рис. 4.10. Четвертичная структура молекулы гемоглобина

	Деокси- гемоглобин	Окси- гемоглобин	Ферри- гемоглобин
Электронная структура Fe	↑ ↑ ↑ ↑ ↑	— — ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑
Положение Fe	●	●	●
S	2	0	5/2
Магнитный момент (магнетон Бора)	5,5	0	5,91

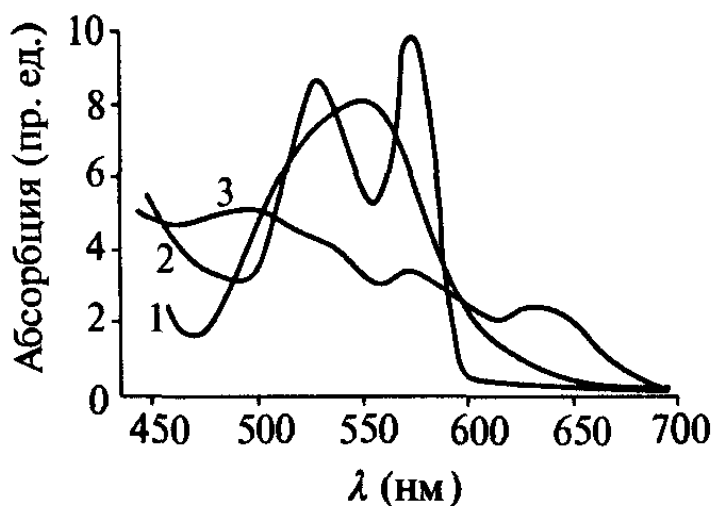


Рис. 4.11. Физические свойства основных производных гемоглобина

Структурные изменения в активном центре (вблизи гема) приводят также к значительным изменениям пространственной структуры всего белка. После присоединения кислорода (T \rightarrow R-переход), некоторые аминокислотные остатки сдвигаются на $\sim 7 \text{ \AA}$. Эти структурные изменения инициируются присоединением одной молекулы кислорода, а затем распространяются на всю белковую глобулу. Поэтому в равновесной смеси присутствуют только T и R формы.

Рассмотрим последовательность во времени таких структурных изменений, используя в качестве примера быстрое электронное восстановление ферригемоглобина.

Прежде всего подведем итог и суммируем основные структурные характеристики равновесных форм главных производных гемоглобина.

В феррогемоглобине пентакоординированный ион Fe^{2+} находится в высоко-спиновом состоянии ($S = 2$) и значительно смещен от плоскости порфиринового кольца. Присоединение O_2 (как и CO или NO) сопровождается переходом железа гема в низко-спиновое состояние ($S = 0$) и смещением атома железа в плоскость порфиринового кольца. В то же время структура активных центров в равновесном высоко-спиновом ферригемоглобине такова же, как и в низко-спиновом феррогемоглобине: ион железа находится почти в плоскости порфиринового кольца. Это же справедливо и для соответствующих производных миоглобина. Подробное теоретическое обсуждение этих структурных характеристик можно найти в [40].

После восстановления ферригемоглобина в замороженной матрице быстрыми электронами более 80 % белка находится в неравновесной восстановленной низко-спиновой форме, характеризующейся спектром поглощения типа «оксигемоглобина» (рис. 4.12). Повышение температуры приводит к релаксации неравновесного феррогемоглобина в равновесное состояние со спектром, показанным на рис. 4.12 (кривая 2). Аналогичные эффекты наблюдались для комплексов ферригемоглобина с различными лигандами: фтор, азид, цианид, имидазол или OH^- (рН 8,5). Восстановление этих комплексов в замороженных растворах приводит к образованию со 100 %

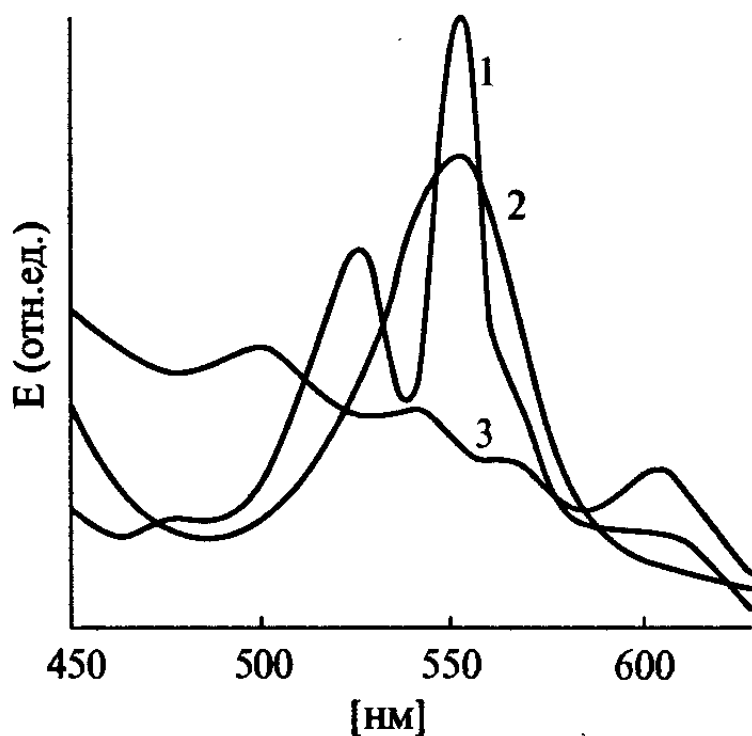


Рис. 4.12. Спектры поглощения неравновесного феррогемоглобина (1), равновесного феррогемоглобина (2) и равновесного ферригемоглобина (3) в замороженных растворах при 77 К

выходом неравновесных восстановленных форм белка со спектрами поглощения и магнитного кругового дихроизма соответствующих низко-спиновых равновесных форм производных феррогемоглобина.

Анализ этих данных говорит о том, что образование низко-спиновых неравновесных форм феррогемоглобина и его комплексов, после низкотемпературного восстановления ферригемоглобина и его комплексов, обусловлено сохранением аксиальных лигандов в шестом координационном положении иона Fe^{2+} . Это положение, по всей видимости, занято атомом азота в имидозольном остатке дистального гистидина. Диссоциация лиганда блокирована стерическими препятствиями белковых групп вокруг гема.

Те же результаты были получены с ферримоглобином и его комплексами.

Образование неравновесных форм многих металлсодержащих белков в замороженных растворах быстрыми электронами было зарегистрировано при низкотемпературном восстановлении с использованием различных физических методов (оптическое поглощение, ЭПР, магнитный круговой дихроизм). Все ссылки можно найти в монографиях [1, 4, 31].

Как уже было отмечено, конформационно неравновесные состояния всех исследованных белков с повышением температуры релаксируют к соответствующим равновесным состояниям еще до размораживания матрицы. В некоторых случаях удалось установить последовательность структурных перестроек. Было найдено, например, что перед удалением аксиального лиганда из координационной сферы атома железа его ориентация меняется и атом железа удаляется от порфиринового кольца. Дальнейшая релаксация проходит через несколько промежуточных состояний.

Данные об образовании конформационно неравновесных состояний железосерных белков, играющих важную роль во внутриклеточной трансформации энергии, будут рассмотрены позже. В конце этого параграфа будут описаны различные методы получения неравновесных форм белков в растворах при комнатной температуре. До настоящего времени этой техникой было исследовано несколько сотен белков, зарегистрирована кинетика их релаксации и установлены их физические и химические свойства. Здесь будут даны только принципиальные выводы из результатов этих исследований. Ссылки на соответствующие публикации можно найти в книгах [1, 31, 37, 41].

Анализ приводит к следующим важным выводам:

1. Во всех случаях быстрого локального возмущения активного центра белка (фермента) возникает неравновесное состояние, которое релаксирует путем конформационных изменений, охватывающих всю белковую глобулу. В ходе этих изменений молекула белка проходит через множество промежуточных, неравновесных состояний, переходы между которыми могут занимать от микросекунд до сотен миллисекунд. Специфическая химическая активность молекулы белка (например, ферментативная активность), как правило, в этих промежуточных неравновесных состояниях выше, чем в исходном и конечном равновесных состояниях.
2. Акт превращения субстрата в продукт совпадает с одной из стадий конформационной релаксации белка.

Несколько примеров. Для многих белков были измерены при комнатной температуре характерные времена различных стадий релаксации после скачкообразного восстановления иона железа в активном центре [41]. Для цитохрома С (один из главных компонентов дыхательных электрон-транспортных цепей в митохондриях аэробных организмов), при рН 10,6 были зарегистрированы три релаксационные стадии с характерными временами, около 50 мкс, 0,5 мс и 0,3 с. Для гемоглобина при рН 7,4 масштабы времени обнаруженных релаксационных стадий были: 70 мкс, 0,3 мс, 0,6 мс и 50 мс. Для железосерного белка — ферредоксина были зарегистрированы две четкие стадии с характерными временами около 100 мкс, 0,2 с.

Достаточно большие времена жизни металлсодержащих белков в конформационно неравновесных состояниях делают возможным оценить их химическую реакционную способность. Измерили константы скорости некоторых специфических реакций этих белков сразу после образования их неравновесных состояний и в течение релаксации. Были подробно исследованы следующие реакции: окисление восстановленных железосодержащих белков феррицианидом калия или некоторыми металлсодержащими белками в окисленной форме.

Главным результатом этих кинетических исследований было то, что константы скорости реакций белков в неравновесных состояниях могут отличаться существенно (вплоть до 10^3 раз) от соответствующих

констант скорости тех же белков в равновесных состояниях. Реакционная способность обычно повышена (но не всегда). После релаксации константы скорости возвращаются к значениям, характерным для равновесных белков.

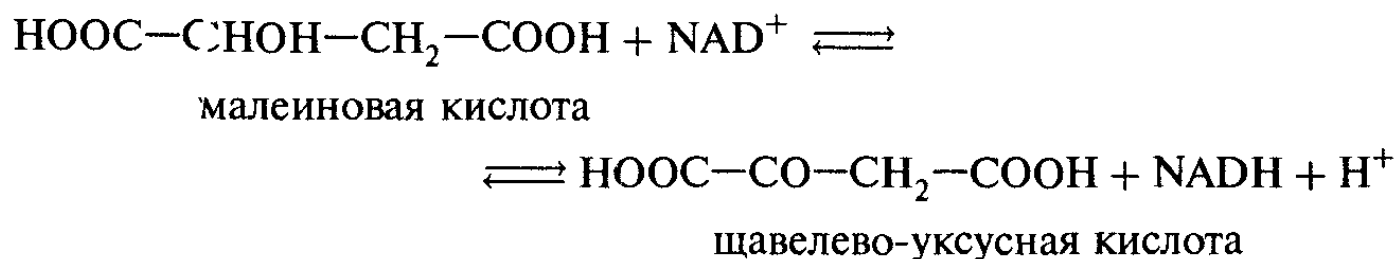
Скорости реакций неравновесных белков часто имеют необычную зависимость от температур. Начальная конфигурация и скорость конформационной релаксации белков, как правило, более чувствительны к изменениям температуры, чем скорость элементарного акта исследуемого химического превращения. Поэтому, например, с понижением температуры конформационная релаксация замедляется и большая часть реакции успевает закончиться на первых стадиях релаксации, когда реакционную способность белка максимальна. Измеряемая скорость реакции в этом случае возрастает в кажущемся противоречии с законом Аррениуса.

Описанные выше исследования белков в конформационно неравновесных состояниях требуют сложной экспериментальной техники: низкие температуры для замедления релаксации, импульсные методы для одновременной реализации локальных химических изменений в значительной части молекул белка в образце и т. д. Совершенно ясно, однако, что аналогичные события могут иметь место и с отдельными молекулами белка во время их функционирования при физиологических температурах, без искусственно навязанной синхронизации. Полученные до сих пор данные доказывают, что многие реакции белков действительно протекают в две главных стадии: быстрые локальные изменения с последующей медленной релаксацией, в ходе которой белковые молекулы проходят через серии существенно неравновесных состояний и реализуют (для ферментативных процессов) трансформацию субстрата в продукт.

Релаксация неравновесного состояния, специально приготовленного с помощью направленного, локального воздействия, может быть с одинаковой степенью обоснованности описана либо как последовательностью элементарных актов, каждый из которых протекает обратимо и переводит молекулу в новое конформационное состояние (см. рис. 4.6 и 4.7), либо как непрерывное движение вдоль выделенной механической степени свободы. В случае достаточно простых молекул предпочтителен первый подход. Во время релаксации сложных

белковых молекул элементарные акты (повороты вокруг простых ковалентных связей, изменения некоторых валентных углов, разрыв и образование водородных связей и т. д.) должны быть реализованы в строго определенной последовательности с помощью правильных и ошибочных элементарных актов. Если число возможных элементарных актов достаточно велико, то описание релаксационного процесса становится неудобным, практически невозможным и поэтому бессмысленным, как, например, микроскопическое описание любого макроскопического движения.

Исследование превращения субстрата в продукт и конформационной релаксации во время одного оборота ферментативной реакции [42]. Исследовали прямую и обратную реакции, катализируемые растворимым ферментом малатдегидрогеназой (МДГ) с коферментом NAD:



Конформационные изменения МДГ изучали, измеряя (пикосекундная техника) среднее время жизни собственной флуоресценции триптофана (τ_f), которая чувствительна к его непосредственному окружению. Значение τ_f измеряли каждые 0,5 мс в течение 1,5 оборота белка (~ 10 мс для прямой реакции). Химическую трансформацию субстрата детектировали по изменениям редокс состояния кофермента, измеряя оптическую плотность образца при 340 нм (максимум поглощения NADH) каждые 0,5 мс, начиная с 0,5 мс после смешивания. Присоединение L-малата или оксалацетата не меняет значения τ_f МДГ, но образование комплексов с коферментами NAD⁺ или NADH понижает τ_f при 20° С от примерно 3,6 нс до $\sim 3,1$ нс в течение ~ 4 мс после смешивания. На рис. 4.13 а представлены значения τ_f и кинетика восстановления NAD⁺ при 20° С в течение 14 мс после смешивания. Если реакция была инициирована добавлением L-малата к смеси МДГ и NAD⁺, τ_f немедленно начинает уменьшаться, достигая минимального значения ($\sim 2,5$ нс) при $\sim 6,0$ мс после смешивания. В конце первого цикла (через $\sim 10,5$ мс) τ_f возвращается к своему

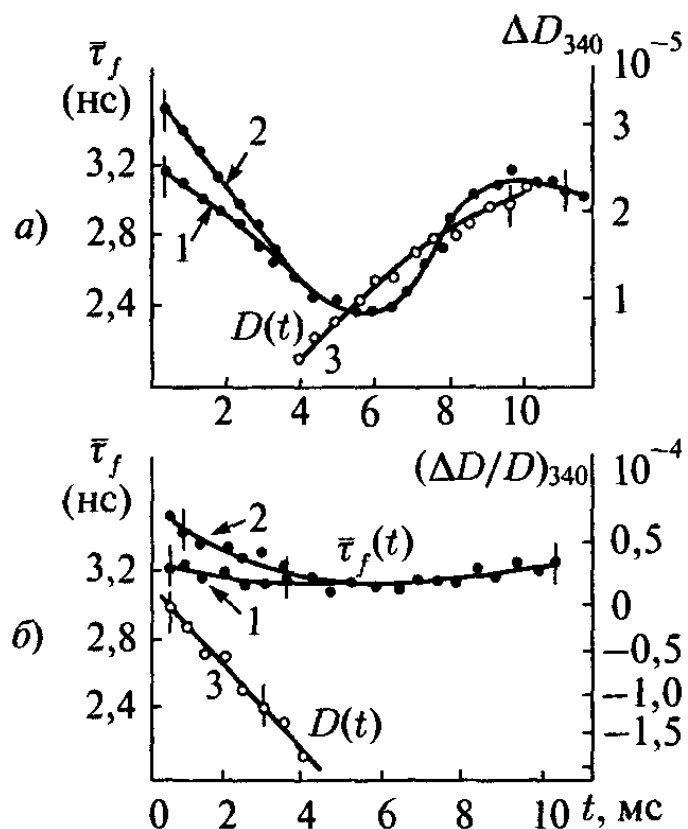


Рис. 4.13. а) Кинетика изменений оптической плотности NADH, D_{340} (кривая 3) и изменений τ_f после иницирования прямой реакции. Кривая 1: реакция иницирована добавлением субстрата к смеси фермент + кофермент. Кривая 2: реакция иницирована добавлением смеси кофермент + субстрат к ферменту. б) Кинетика изменений D_{340} и τ_f после иницирования обратной реакции. Обозначения те же, что и на рис. 4.13 а

первоначальному значению, характерному для МДГ—NAD⁺, а затем снова уменьшается, хотя и медленнее, чем в начале первого цикла. Если реакция была иницирована добавлением NAD⁺ к смеси МДГ с L-малатом или добавлением смеси NAD⁺ с L-малатом к МДГ, то кривая $\tau_f(t)$ в течение первых 4 мс проходит выше соответствующей кривой для первой схемы опыта, после чего обе кривые совпадают.

При 5° С для обеих схем и инициаций τ_f уменьшается в течение 14 мс после смешивания и не достигает своего минимального значения до конца регистрации.

Совершенно другие результаты были получены для обратной реакции (восстановление оксалацетата и окисления NAD⁺). Эти результаты показаны на рис. 4.13 б. Реакция практически не сопровождается конформационной релаксацией, регистрируемой по уменьшению τ_f , а окисление NAD⁺ начинается сразу после смешивания и продолжается в течении нескольких оборотов фермента (время оборота фермента для обратной реакции примерно 3 мс).

Все эти результаты можно рассматривать как доказательства того, что МДГ катализирует прямую и обратную реакции, находясь в различных конформационных состояниях. Пути этих реакций не совпадают.

Эти данные могут также прояснить механизм «гистерезиса» или «памяти» ферментативной активности. Существуют две возможности гистерезисного поведения таких белков.

1. Постепенное возрастание активности каждой молекулы фермента с каждым новым оборотом.
2. Возрастание числа активных молекул белка в популяции первоначально неактивных молекул фермента.

Из выше представленных данных следует, что в первом цикле оборота фермента участвует лишь незначительная часть молекул МДГ ($\sim 0,1\%$), но все эти молекулы обладают максимальной активностью с самого начала. Это типичное поведение гистерезисных ферментов, которые могут существовать в двух дискретных состояниях — активных и неактивных.

В ходе реакции число активных молекул возрастает. Каждая активная молекула фермента, принимая участие в акте превращения субстрата в продукт, выводится из популяции потенциально активных, но не реагировавших молекул. Поэтому равновесие между двумя популяциями смещается и число активных молекул фермента возрастает.

4.7. Макроскопические и молекулярные машины. Идеи МакКлэйра

Напомним, что положение классической физической химии, согласно которому направление и реализация химического превращения полностью определяются изменениями свободной энергии системы, может оказаться неверным для элементарных актов реакций, катализируемых достаточно сложными молекулами ферментов. Как уже было подчеркнуто выше, «энтропийная» часть свободной энергии (2.26, 2.29) не может быть непосредственно использована для совершения работы (в случае химической реакции — для преодоления активационного барьера, отделяющего S от P). Энтропийная часть должна быть превращена в энтальпийную. Это верно даже для устройства, приведенного на рис. 2.3, где производство работы определяется разностью давлений газа. Детальное описание изотермической механической работы, совершаемой движущимся поршнем, очень сложно. Разность

кинетической энергии частиц по обе стороны поршня превращается в потенциальную энергию поверхностного слоя поршня (сжатия). Используя язык классической механики, мы описываем этот процесс, как механическое движение твердого тела, имеющего центр тяжести и механический момент, равный сумме моментов частиц газа, сталкивающихся с поверхностью поршня. Образование напряженных (сжатых) слоев поверхности поршня обусловлено превращением кинетической энергии частиц газа (энтропийная часть свободной энергии) в потенциальную энергию неравновесного состояния материала поршня. Движение поршня приводит к расширению и охлаждению газа. В свою очередь, охлаждение вызывает спонтанный поток тепла от термостата. Тепловой обмен между рабочим телом и термостатом необходим для совершения непрерывной изотермической работы, но не обязателен для «элементарного акта» работы.

В рамках термодинамики, если мы не интересуемся детальным механизмом процесса, а ограничиваемся рассмотрением начального и конечного состояний системы, можно сказать, что описанное выше устройство принадлежит к классу «энтропийных машин». Существует два типа энтропийных машин. Машины первого типа способны создавать механический момент макроскопических компонентов устройства за счет кинетической энергии молекул. Описанное выше устройство относится именно к этому типу. Машины второго типа используют особые части конструкции, способные отбирать «горячие частицы», кинетическая энергия которых достаточна для преодоления активационного барьера, стоящего на пути химического превращения. Механизм второго типа можно иллюстрировать примером электролизера и концентрационного гальванического элемента [1]. Таким образом, можно сказать, что оба типа энтропийных машин не используют непосредственно энтропийную часть свободной энергии системы, а превращают ее предварительно в энтальпийную.

Замечательный (но до сих пор недостаточно оцененный и общепризнанный) английский физик МакКлэйр (C. W. F. McClare) независимо разработал аналогичный подход, проясняющий механизм получения работы за счет химической реакции, особенно для ферментативных процессов. МакКлэйр начал свой глубокий анализ проблемы с новой формулировкой второго закона термодинамики, ввел

понятие **сохраняемой энергии (stored energy)** и дал разумное физическое описание процессов трансформации энергии в биологических системах [49–52]. МакКлэйр распространил положения классической термодинамики на молекулярный уровень и указал на то, что биологические системы выдвигают уникальные термодинамические проблемы. МакКлэйр ввел время в фундаментальную формулировку второго закона термодинамики (о необходимости этого мы уже говорили выше). Этот масштаб времени определяется собственными характеристиками молекул, являясь в то же время собственной характеристикой системы.

Легко видеть, что идеи МакКлэйра весьма близки к представленным выше в обсуждениях парадоксов Максвелла, Гиббса и Лошмидта, а также к тем, которые относятся к конструкции, как к термодинамическому параметру для систем с памятью.

По аналогии с Кельвином, МакКлэйр сформулировал по-новому второй закон: «Невозможно создать машину любого размера, работающую циклически (время цикла τ , которая не будет производить никаких действий, кроме экстракции энергий, уравновешенных между собой, за время меньше τ из резервуара при одной температуре, и превращения этих энергий в форму, в которой они бы сохранялись дольше, чем τ , либо при более высоких температурах, либо в форме инверсии „населенностей“».

Вкратце второй закон может быть сформулирован следующим образом: «полезная работа может быть выполнена системой только тогда, когда одна форма сохраняемой энергии превращается в другую».

Попробуем теперь снова рассмотреть функционирование ферментов, используя язык МакКлэйра.

Обсуждая проблему адекватного применения второго закона к биологическим системам, МакКлэйр указал, что с помощью классической равновесной термодинамики энтропия является макроскопической функцией состояния системы. Изменение энтропии определяет направление спонтанных необратимых процессов во всей системе. С другой стороны, благодаря обратимости физических процессов на микроскопическом уровне, энтропия не может быть характеристической функцией молекул на микроскопическом уровне (см. также обсуждение парадокса Лошмидта в разделе 3.4) Это может означать,

что второй закон имеет статистическую природу, если он относится к системам, состоящим из большого числа частиц. В термодинамическом пределе, соответствующем большому числу частиц в системе, флуктуации макроскопических параметров малы. В рамках формализма статистической механики (см. раздел 2.2), макроскопические свойства системы в равновесном состоянии могут быть рассчитаны с помощью статистической суммы (функция распределения). Формально, статистическую сумму можно определить независимо от числа частиц в системе. Однако для систем, состоящих из малого числа частиц, флуктуации макроскопических параметров (таких, как концентрация частиц, термодинамические потенциалы и т. д.) могут быть слишком велики. Мы уже говорили об этом, когда обсуждали неприменимость закона действующих масс для анализа химических реакций внутри малых везикул в энергопреобразующих органеллах [53]. Следуя аргументам МакКлэйра, может показаться с первого взгляда, что возникает кажущееся нарушение второго закона, если система содержит одну или несколько молекул. Это утверждение, однако, может быть правильно только для относительно небольших молекул, но оказаться несправедливым для макромолекулярных систем. Каждую отдельную макромолекулу можно рассматривать как статистическую систему [9]. Отдельные молекулы или комплексы, состоящие из сравнительно небольшого числа макромолекул, обычно играют роль функциональных единиц в живой клетке. Итак, для адекватного термодинамического описания биохимических процессов в сложных биологических структурах не имеет смысла рассматривать поведение большого числа пространственно разделенных молекул ферментов, органелл или клеток, чтобы работать со статистическим ансамблем частиц. Поведение отдельной макромолекулы может быть описано законами статистической термодинамики. Применяя эти законы, мы должны учитывать не только тепловые, но и выделенные (механически) степени свободы, которые не обмениваются энергией с тепловыми степенями свободы за характеристическое время (τ) изучаемого процесса. Только возбуждение этих медленно релаксирующих степеней свободы приводит к использованию сохраняемой энергии, способной совершать работу.

4.8. Мембранное фосфорилирование и электронный транспорт

Важным и наиболее тщательно изученным процессом с участием молекулярных машин является образование аденозинтрифосфата (АТФ или АТР) — универсальной энергетической «разменной монеты» в биологических системах, и гидролиз АТР, который удовлетворяет энергетические потребности всех энергоакцепторных процессов, как, например, синтез низко- и высокомолекулярных соединений, создание неравновесного распределения ионов металла и других низкомолекулярных частиц внутри гетерогенных тканей и внутриклеточных структур, механическое движение, люминесценция и т. д.

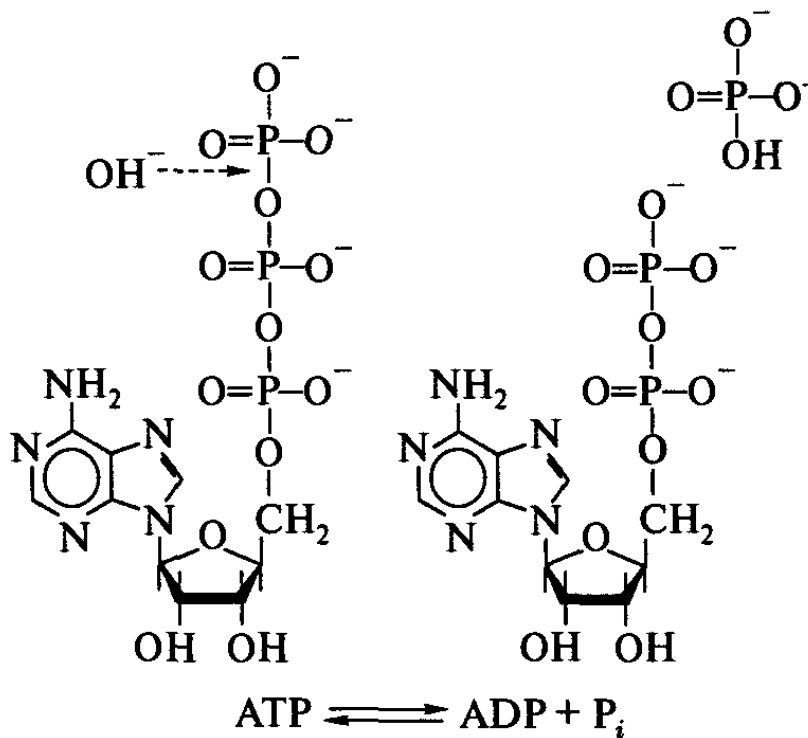
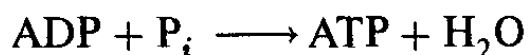


Рис. 4.14. Структуры АТФ и АДФ. Схема синтеза и гидролиза АТФ

На рис. 4.14 показаны структура АТФ и АДФ и схемы синтеза и гидролиза АТФ, т. е. схемы реакции



Как уже было ранее подчеркнуто, все биологические молекулярные машины являются машинами химическими. Они осуществляют сопряжение между энергодонорными и энергоакцепторными химическими реакциями. В классической физической химии такое сопряжение требует присутствия общего интермедиата, участвующего в обеих реакциях.

Рассмотрим простейший пример с двумя мономолекулярными реакциями



Здесь K_1 и K_2 — константы равновесия реакций (4.21) и (4.22) соответственно.

Пусть реакция (4.21) — энергодонорная, а реакция (4.22) — энергоакцепторная. Детальный математический анализ этой ситуации можно найти в [31]. Здесь мы ограничимся объяснением, несколькими утверждениями и общим выводом.

Предположим, что наша система исходно находится в состоянии химического равновесия. Сдвиг равновесия энергоакцепторной реакции может быть вызван, например, повышением концентрации одного из реагентов, участвующих в энергодонорной реакции. Этот механизм имеет чисто статистическую природу. Поскольку энергетическое сопряжение осуществляется благодаря изменениям в концентрации одного из участников, то за производство химической работы ответственна энтропийная часть изменения свободной энергии. Это энтропийный механизм непрямого энергетического сопряжения химических реакций. Рассмотрим его более подробно.

Энергия субстрата первоначально сохраняется в форме потенциальной энергии химических связей молекулы. Энергия, освобождаемая в ходе энергодонорного процесса, распределяется по огромному числу тепловых степеней свободы общего резервуара, и не поступает

непосредственно для выполнения работы или повышения потенциальной энергии других реагентов. Элементарные акты энергодонорного и энергоакцепторного процессов могут быть разделены во времени и пространстве. Возникает вопрос: как может энергодонорная реакция стимулировать преодоление активационного барьера в ходе энергетически невыгодного химического превращения?

Следует отметить, что в случае энтропийного механизма непрямого сопряжения обе реакции могут быть как эндотермическими, так и экзотермическими. Для обеспечения сопряжения определяющую роль играет только знак изменения свободной энергии. Полная энергия системы может либо понижаться, либо возрастать, в зависимости от природы элементарного акта энергоакцепторной реакции. Энергия, необходимая для осуществления химического превращения либо забирается из окружения (термостаты) или ему передается. Изменения концентрации приводят только к изменению вероятности соответствующих актов. Молекулы, участвующие в элементарных актах с «энергоакцепторной стороны», выбирают «горячие» частицы из реагентов реакционной смеси. Они работают, на самом деле, как демон Максвелла (см. раздел 3.3). Химическая система освобождается от «информационного мусора», осуществляя превращение субстрата в продукт, и «демон Максвелла» может снова продолжать свою работу.

Однако количественный анализ показывает, что во всех случаях энтропийный механизм непрямого сопряжения характеризуется низкой эффективностью процесса. Имеются две возможные меры непрямого энергетического сопряжения. Первая определяется как отношение числа результирующих элементарных актов энергоакцепторного процесса n_a к числу элементарных актов сопряженного энергодонорного процесса n_d . Мы будем называть эту меру эффективностью сопряжения и обозначать ее $\gamma = n_a/n_d$. Эту меру можно использовать независимо от метода инициирования энергодонорного процесса (добавление субстрата, изменение температуры, добавление катализатора к системе, первоначально находящейся в неравновесном состоянии). Вторая мера — это отношение n_a к числу добавленных молекул субстрата энергодонорной реакции n_{ad} , и обозначается как $\eta = n_a/n_{ad}$. Эту меру мы будем называть фактором конверсии. Эта мера особенно полезна в случае стационарного состояния открытых систем,

с непрерывным добавлением субстрата. Анализ показывает [31, 41], что эффективность сопряжения достаточно высока (приближается к 1), только если энергоакцепторная реакция термодинамически выгодна, т. е. может идти без какого-либо энергодонорного процесса. Чтобы достичь больших значений фактора конверсии η , мы должны иметь огромный избыток концентрации субстрата. Так, например, в случае синтеза АТР, чтобы образовать одну молекулу С, нужно добавить больше чем 10^6 молекул В. Оба эти условия иногда не выполняются в биоэнергетических процессах.

Вернемся теперь к синтезу АТР. Подавляющая часть молекул АТР (около 85 %) в животных бактериальных и растительных клетках синтезируются в мембранных внутриклеточных структурах (мембранное фосфорилирование). В аэробных организмах непосредственными источниками энергии (энергодонорные процессы) являются определенные стадии окисления пищи. В растениях и фотосинтезирующих бактериях первичными источниками являются, конечно, кванты света, энергия которых, после возбуждения хлорофилла, превращается в энергию в окислительно-восстановительных цепях электронного транспорта (ЦЭТ) в тилакоидных мембранах хлоропластов.



Рис. 4.15. Схематическое изображение митохондрии

На рис. 4.15 и 4.16 изображены схемы поперечного сечения митохондрии и ее ЦЭТ, локализованной во внутренней мембране митохондрий. Митохондрии являются внутриклеточными органеллами. Их внутренние мембраны содержат «электронные переносчики» и ферменты, катализирующие синтез АТР из аденозиндифосфата (АДР) и неорганического фосфата P_i (см. рис. 4.14). Каждая

ЦЭТ содержит три идентичных АТР-синтезирующих ферментных комплекса (АТРсинтаза). Этот же фермент катализирует и гидролиз АТР. В этом случае его называют АТРазой. Митохондрия представляет собой продолговатую, эллипсоидальную частицу (длинная ось — примерно 3 микрона, короткая ось — примерно 1 микрон). Она окружена двумя

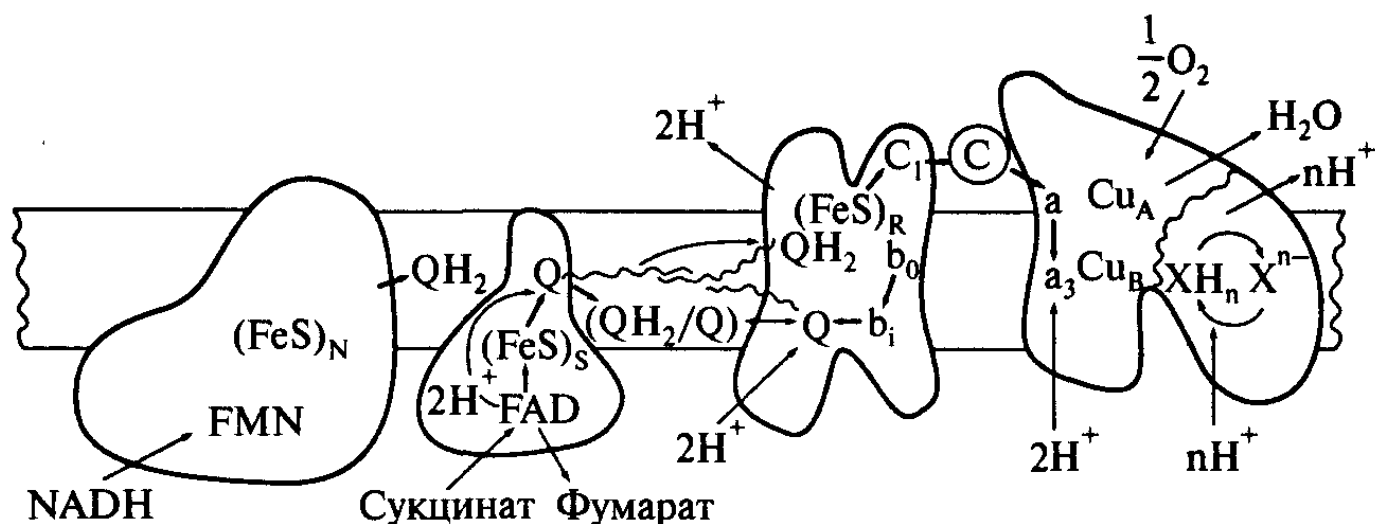


Рис. 4.16. Схема электронного и протонного переноса во внутренней мембране митохондрии

мембранами: гладкой наружной мембраной и внутренней мембраной с кристами, образующими довольно сложный рельеф. Внутренняя мембрана одной митохондрии содержит около 1 500 ЦЭТ. Каждая ЦЭТ может быть разделена на несколько частей, называемыми обычно «комплексами Грина». Два субстрата ЦЭТ, NADH и сукцинат, взаимодействуют с ЦЭТ через первый и второй комплексы Грина, соответственно. Эти комплексы содержат флавопротеины (FP). Их активными центрами являются флавинмоноклеотид (FMN, комплекс 1), флавинадениндинуклеотид (FAD, комплекс 2), а также железосерные белки (Fe-S-белки), обозначаемые N (комплекс 1) и S (комплекс 2). Два пути электронного транспорта от NADH и сукцината соединяются в «убихинонном котле». Убихинон (UQ), низкомолекулярный электронный переносчик (называемый также «коэнзимом Q₁₀» или просто коэнзимом Q), переносят электроны между центрами, локализованными на разных сторонах внутренней мембраны митохондрии, одновременно обеспечивая перенос протонов поперек мембраны (рис. 4.16).

ЦЭТ митохондрий содержит три центра сопряжения, локализованные в первом, третьем и четвертом комплексах Грина (см. рис. 4.15 и 4.16). В первом комплексе центром сопряжения служит Fe-S белок N-2, во втором — Fe-S белок «Риске», а в четвертом — цитохром-S-оксидаза. Прохождение электрона через центр сопряжения сопровождается понижением его энергии, что впоследствии используется соответствующей АТФсинтазой для синтеза АТФ. Перенос одного

электрона на центр сопряжения от предыдущего переносчика означает восстановление первого и окисление последнего.

Энергодонорная и энергоакцепторная реакции могут быть разобщены весьма слабыми воздействиями: нагревание до 50°C , повторным замораживанием и оттаиванием, старением. В разобщенных митохондриях энергия, освобождаемая при окислении NADH или сукцината диссипирует, и АТФ не синтезируется. В разобщенном состоянии, когда процесс электронного транспорта не связан с синтезом АТФ, его скорость резко возрастает. Образование АТФ не идет также и в сопряженных митохондриях в отсутствие, например, субстратов фосфорилирования (ADP или P_i), но в этом случае скорость электронного переноса понижается. Таким образом, не только энергодонорная реакция необходима для реализации энергоакцепторной, но и, наоборот, энергоакцепторная реакция необходима для реализации энергодонорной! Это совершенно необычная ситуация для классических химических реакций. Это напоминает поведение двух соединенных шестеренок, которые не могут вращаться друг без друга. Как будет показано далее, для процессов трансформации энергии в биологических системах эта механическая аналогия вполне реальна.

Детальные кинетические исследования, проведенные в лаборатории Чанса [54, 55], показали, что отсутствие сопряжения ускоряет перенос электрона через центр сопряжения. Эти стадии и определяют скорости электронного транспорта в митохондриях.

На рис. 4.17 представлена схема процесса сопряжения. В этом случае энергодонорной реакцией является перенос электрона от первоначального восстановленного переносчика (D_R) на следующий переносчик ЦЭТ (A_O), который перед электронным переносом был окислен.

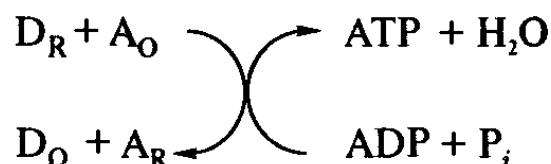


Рис. 4.17. Схема процесса сопряжения в центре сопряжения

Эта схема работает, как для центров сопряжения ЦЭТ митохондрий, так и для ЦЭТ хлоропластов и фотосинтетических бактерий.

Ферменты, осуществляющие синтез АТФ также идентичны во всех этих системах.

В 1962 году Шен и Шен (КНР) выполнили очень важный эксперимент, изучая индуцируемое светом мембранное фосфорилирование в хлоропластах высших растений [56]. Освещение хлоропластов в отсутствие субстратов фосфорилирования (ADP и P_i) приводит к образованию некоторого энергизованного соединения или состояния \tilde{x} , которое способно обеспечить синтез АТФ в темноте, после добавки ADP и P_i . Такие же эксперименты с теми же результатами были независимо (никто не читает китайских журналов) выполнены в США [57]. \tilde{x} не может быть образовано при температурах ниже -13°C , хотя индуцированный электронный транспорт продолжается и при температурах до -30°C . В отсутствие АТФ и фосфата время жизни \tilde{x} в темноте равно около 0,5–1 с при 20°C и 45 с при 0°C . Образование \tilde{x} сопровождается конформационными изменениями мембраны. Эти изменения, вероятно, являются вторичными процессами. Если \tilde{x} образуется во время освещения, то в темноте после добавления субстрата фосфорилирования может быть синтезировано до 30 молекул АТФ в каждой ЦЭТ [56–58].

Таким образом, ясно, что в схему, показанную на рис. 4.17, мы должны включить \tilde{x} , которую обычно называют энергизованным интермедиатом или первичным макроэргом (рис. 4.18).

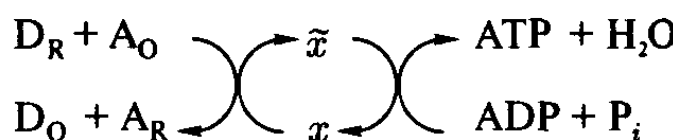


Рис. 4.18. Схема процесса сопряжения в центре сопряжения с участием первичного макроэрга

Все гипотезы о возможных механизмах мембранного фосфорилирования отличаются друг от друга предположениями о природе \tilde{x} . Первая концепция была предложена Е. Слейтером в 1953 году. По Слейтеру, \tilde{x} — это некоторое «энергизованное химическое соединение». После бесчисленных напрасных попыток обнаружить \tilde{x} , в 1961 году Митчелл и Вильямс независимо высказали идею о том, что образование АТФ может происходить под действием протонов без

какого-либо химического интермедиата [50, 60]. Эта очень плодотворная идея дала сильный толчок развитию биоэнергетики за последние 35 лет. Между точками зрения Митчелла и Вильямса о роли протонов как макроэргов была, однако, большая разница. Эта разница сводилась не только к языку, использованному обоими авторами, но и имела принципиальное значение для истинного понимания механизма мембранного фосфорилирования. В своей «хемоосмотической» гипотезе Митчелл связывает протондвижущую силу с трансмембранной разницей электрохимических потенциалов, возникающих в водных фазах, разделенных мембраной. Включение в рассмотрение обширных водных фаз с необходимостью требует диссипации энергии, освобождаемой в ходе энергодонорного процесса (электронный транспорт) по всему окружающему пространству. Отвергая эту точку зрения, Вильямс утверждает: «Протоны в мембранах, а не осмотический трансмембранный градиент протонов требуются для обеспечения синтеза АТФ». Он говорит также об энергиях локальных зарядов, генерируемых при отделении протонов от электронов соответствующими реакциями.

В настоящее время ясно (мне, по крайней мере), что Вильямс был прав, а Митчелл ошибался.

Более того, эти два ученых отвечали, по существу, на разные вопросы. Подход Митчелла строго следовал обычной термодинамике. Он ответил на следующий вопрос: может ли в принципе перенос протонов вдоль градиента их электрохимического потенциала $\Delta\mu_{H^+}$ обеспечить энергоакцепторный процесс синтеза АТФ? Ответ, конечно, да. Это термодинамически возможно, если $\Delta\mu_{H^+}$ удовлетворяет условию:

$$\Delta\mu_{H^+} \geq \Delta G, \quad (4.23)$$

где ΔG — возрастание свободной энергии Гиббса, требуемое для образования АТФ из АДФ и P_i . Митчелл — автор многих блестящих публикаций, относящихся к проблемам переноса ионов через биологические мембраны. Его статьи фактически создали новую главу в биохимии живой клетки. Он был заслуженно удостоен Нобелевской премии. Однако в своих статьях, касающихся хемоосмотической концепции, он ни разу не ответил и даже ни разу не задал единственный важный вопрос в этой проблеме: как может энергодонорная реакция переноса протона через мембрану быть прочно сопряжена с энергоак-

цепторной реакцией образования АТФ? Подход Митчелла в сущности сводит проблему к закону действующих масс, т. е. к схеме реакций, представленных в уравнениях (4.20) и (4.21), которая никогда не может привести к значительной эффективности.

С другой стороны, по Вильямсу, первичный макроэрг представляет собой локальный заряд, образованный при отрыве протона от электрона в ходе соответствующей реакции. Возникновение такого протона на самом деле представляет собой образование неравновесного состояния, определенного локального центра. Это согласуется с концепцией МакКлэйра о том, что сохраняемая энергия может выполнить работу только в ходе переноса к другой форме сохраняемой энергии.

Детальный анализ различий концепций Митчелла и Вильямса можно найти в монографиях [31, 41]. Рассмотрим теперь образование таких неравновесных состояний в электрон-транспортной цепи митохондрий и в ферменте АТФсинтазы.

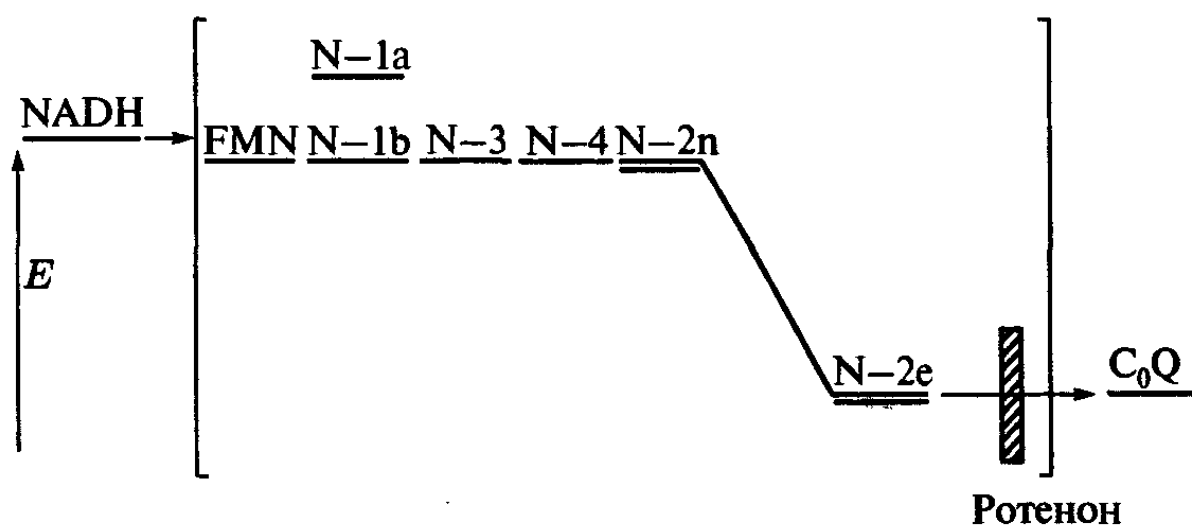


Рис. 4.19. Схема ЦЭТ вблизи первого пункта сопряжения и положения уровней энергии восстановленных электронных переносчиков

На рис. 4.19 представлена ЦЭТ в первом комплексе Грина и даны положения уровней энергии электрона в восстановленных состояниях соответствующих электронных переносчиков. Можно видеть, что единственное существенное уменьшение энергии электронов имеет место при переходе от железосерного центра N-2 к убихинону. Было доказано, что в первом пункте сопряжения митохондрий роль «переносчика-трансформатора» играет N-2 центр [61].

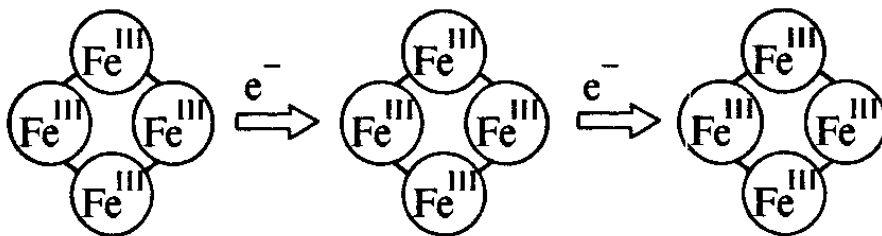
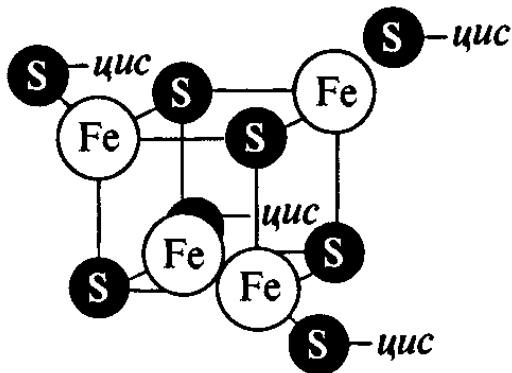
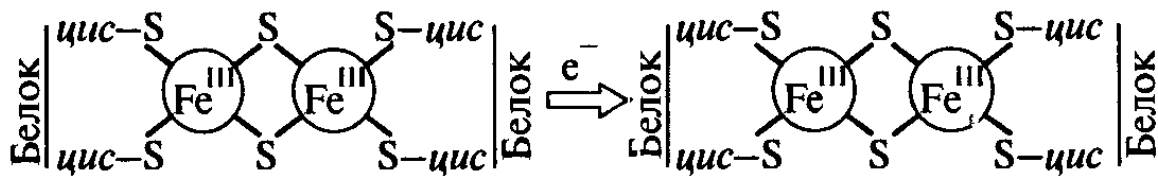


Рис. 4.20. Структуры активных центров биядерных и тетроядерных железосерных белков

На рис. 4.20 изображены структуры активных центров в биядерных и тетроядерных железосерных белках. Эти центры, как правило, содержат два или четыре атома железа. Каждый атом железа находится в тетраэдрическом окружении серных лигандов: два цистеиновых остатка соединяют железо с белком, а два атома неорганической серы образуют мостики между атомами железа. Железосерные центры являются одноэлектронными переносчиками. В окисленном, основном, состоянии центр диамагнитен. Одноэлектронное восстановление превращает его в парамагнитный центр, который может быть зарегистрирован методом ЭПР.

ЦЭТ митохондрий может находиться в нескольких состояниях [54, 55]. Для нас важны сопряженные состояния 3 и 4. В состоянии 3 имеется избыток субстратов фосфорилирования и образование АТФ не является лимитирующей стадией всего процесса. В состоянии 4

концентрация ADP очень мала и лимитирующей стадией скорости всего процесса сопряжения становится акт синтеза АТФ.

Наиболее информативным методом изучения окисления и конформационных состояний железосерных белков является ЭПР. Этот метод был применен для регистрации неравновесного состояния центра N-2 в первом комплексе Грина и его релаксации к равновесию.

Для биядерных центров действует модель обменного антиферромагнитного спинового взаимодействия. Согласно этой модели, основное состояние восстановленного центра имеет суммарный спин $S = 1/2$. Неспаренный электрон делокализован между двумя атомами железа с обменным интегралом $J < 0$. Первый возбужденный спиновый уровень ($S = 3/2$) лежит на $\Delta = 3|J|$ над основным уровнем. В качестве первого приближения можно считать, что это справедливо и для тетроядерных центров.

Спин-решеточная магнитная релаксация (не путать с конформационной релаксацией!) железосерных центров осуществляется по двухфонному механизму Орбаха (рис. 4.21).

Чтобы получить железосерный центр в неравновесном состоянии, был использован описанный выше метод низкотемпературного восстановления термолизированными электронами. Повышение температуры приводит к усилению внутримолекулярной подвижности и релаксации центра к равновесному состоянию.

На рис. 4.22 представлен центр ЭПР митохондрий сердца быка при 20 К. Эта температура соответствует максимальной интенсивности сигналов ЭПР железосерных центров — см. ниже). Митохондрии были в восстановленном состоянии. Восстановителями служили эндогенные

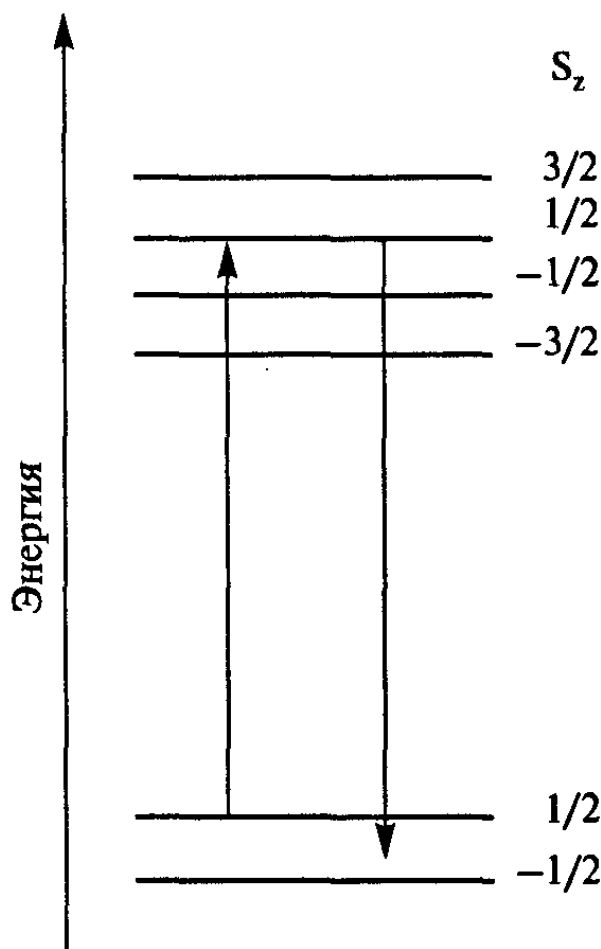


Рис. 4.21. Механизм Орбаха спин-решеточной релаксации

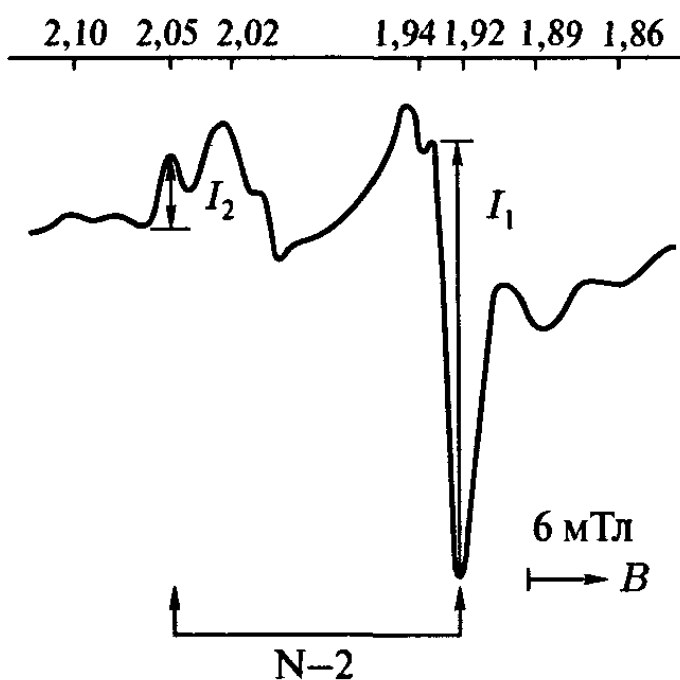


Рис. 4.22. Механизм Орбаха спин-решеточной релаксации

субстраты при комнатной температуре, так что все парамагнитные центры успевают релаксировать. Две компоненты, обозначенные стрелками, принадлежат центру N-2. Их положения (g -факторы) в неравновесном состоянии не изменяются. Однако температурные зависимости этих компонент чрезвычайно чувствительны к ничтожным структурным изменениям.

Поэтому для изучения неравновесных состояний железосерных центров, появляющихся в процессе электронного пере-

носа, была использована так называемая техника кривых $I(T)$ — «кривые зависимости интенсивности от температуры». На рис. 4.23 показана типичная кривая $I(T)$ железосерного центра (в данном случае — восстановленного ферредоксина). В низкотемпературной области (1) интенсивность сигнала уменьшается с уменьшением температуры, благодаря эффектам насыщения микроволновой мощностью. В срединной части (2) выполняется закон Кюри ($I = \text{const}/T$). Отклонение от закона Кюри в высокотемпературной части (3), обусловлено уширением линии, являющейся следствием уменьшения времени спин-решеточной релаксации. Положение кривой $I(T)$ (особенно ее максимума) на оси T является «отпечатком пальцев» структуры центра. Согласно механизму Орбаха, магнитная релаксация (и поэтому микроволновое насыщение) центра сигнала ЭПР, определяется значением обменного интеграла J (см. выше). Это значение, в свою очередь, зависит главным образом от расстояния между атомами железа и от значений S-Fe-S углов в железосерном центре (рис. 4.20).

На рис. 4.24 представлены кривые $I(T)$ восстановленного центра N-2 митохондрий сердца быка, зарегистрированные в разных условиях. Наиболее интересные особенности этих данных могут быть вкратце сформулированы следующим образом. Кривая $I(T)$ центра N-2

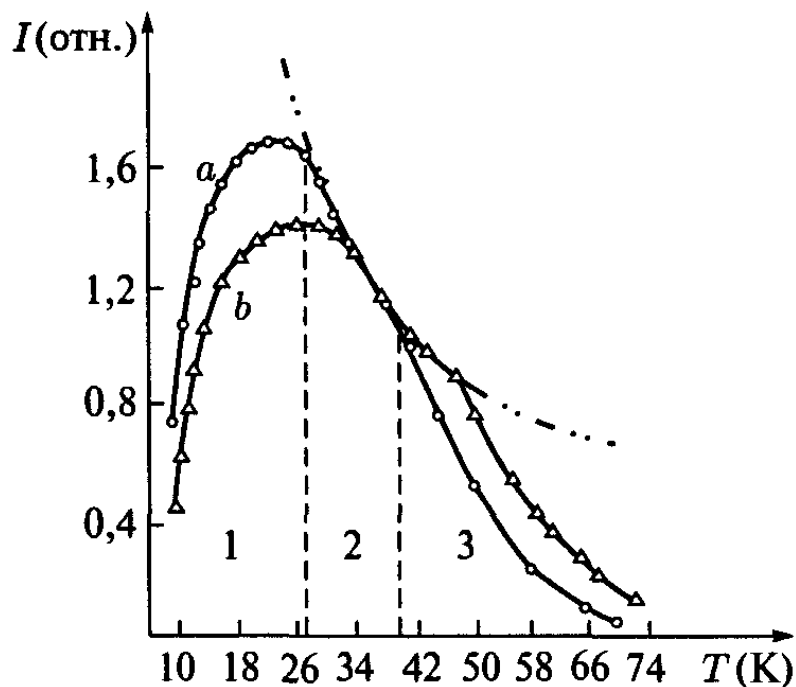


Рис. 4.23. Кривая $I(T)$ сигнала ЭПР (компонента g_z) восстановленного растворимого ферредоксина гороха в равновесном состоянии: *a* — исходный препарат, *b* — слегка конформационно измененный после добавки 0,8 М NaCl

восстановленного NADH сопряженных митохондрий в состоянии 4, совпадает с кривой $J(T)$ неравновесного центра N-2 в разобщенных митохондриях, полученных восстановлением термолизированными электронами в замкнутой матрице.

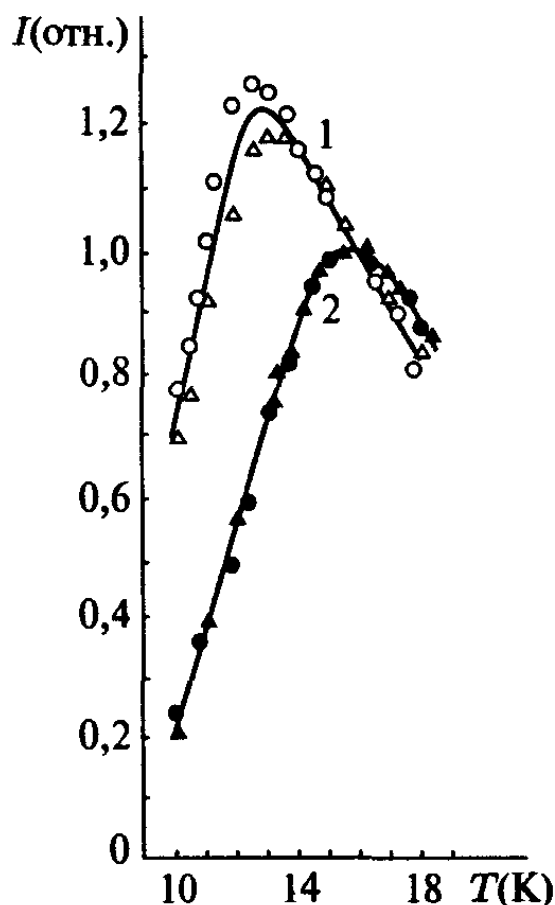


Рис. 4.24. Кривые $I(T)$ восстановленного N-2 центра митохондрий сердца быка: (1 \circ) — разобщенные митохондрии, восстановленные термолизированными электронами при 77 К; (2 \bullet) — тот же препарат после релаксации при 210 К; (1 Δ) — активные фосфорилирующие митохондрии в состоянии 4. Недостаточно ADP, и скорость электронного транспорта определяется скоростью фосфорилирования ADP; (2 \blacktriangle) — тот же препарат после разобщения методом оттаивания и замораживания

В третьем состоянии кривая $I(T)$ совпадает с кривой равновесного центра N-2 в разобщенных митохондриях. Такая же кривая $I(T)$ может быть получена и у сопряженных митохондрий, если заблокировать ротеноном перенос электрона между N-2 и UQ (рис. 4.19).

Чтобы понять значение этих данных, полезно рассмотреть изменения энергии электрона на его пути через первый комплекс Грина (4.19). Перенос электрона через ряд переносчиков от NADH до N-2 не сопровождается изменением его энергии. Следующий акт, восстановление UQ, может произойти только после понижения энергии неравновесного восстановленного центра N-2 в ходе конформационной релаксации. Анализ лимитирующих стадий дыхательного электронного транспорта, проведенный во многих лабораториях с различными субстратами (наиболее важные результаты были получены в лаборатории Б. Чанса [41, 61]), показали, что в четвертом дыхательном состоянии перенос электрона от NADH к UQ замедляется на 30–50 мс по сравнению с третьим дыхательным состоянием (избыток ADP).

Таким образом, перенос электрона от NADH к N-2 не является лимитирующей стадией процесса электронного переноса от NADH к UQ. Эксперименты с ротеноном показали, что во время прямого электронного переноса конечное состояние центра N-2 равновесно. Это значит, что в этом случае неравновесное восстановленное состояние N-2, образованное после присоединения электрона к равновесному окисленному центру, переходит в равновесное состояние. Более того, это также значит, что перенос электрона от N-2 (после релаксации) к следующему акцептору (UQ) тоже не является лимитирующей стадией. Замедление электронного транспорта в четвертом дыхательном состоянии вызвано, таким образом, возрастанием времени перехода восстановленного неравновесного центра N-2 в равновесное состояние. Это может быть связано либо с временем жизни центра N-2 в неравновесном состоянии, либо с длительностью конформационной релаксации. Неравновесный восстановленный центр N-2 был зарегистрирован в митохондриях в четвертом дыхательном состоянии. Поэтому можно сделать вывод, что лимитирующей стадией является первая из перечисленных выше, т. е. время жизни N-2 в неравновесном восстановленном состоянии. Следует напомнить, что в четвертом дыхательном состоянии электронный транспорт происходит гораздо

медленнее, чем в третьем, и что в нативных прочно сопряженных митохондриях синтез АТР практически прекращается [62]. Отсюда следует, что в этих условиях перенос электрона через пункт сопряжения и, следовательно, релаксация центра N-2 в равновесное состояние не может происходить без фосфорилирования АДФ.

Энергия, освобождаемая при окислении NADH, сохраняется в конформационно неравновесной форме N-2 и может быть затем использован для фосфорилирования АДФ АТРсинтазой.

4.9. Элементарный акт функционирования АТРсинтазы

Научная общественность встретила без энтузиазма первую статью Митчелла [59], посвященную хемоосмотической гипотезе. Только после публикации в 1966 блестящих экспериментов по образованию АТР после быстрого скачка рН [63] хемоосмотическая гипотеза была почти единодушно принята специалистами. Эти эксперименты были поставлены Ягендорфом и Юрайбом с адаптированными к темноте хлоропластами. Субстраты фосфорилирования были добавлены в темноте, и образец инкубировали также в темноте при низких значениях рН до тех пор, пока значения внутреннего рН (pH_{in}) и внешнего (pH_{out}) не выравнялись. Затем (pH_{out}) быстро ($\sim 0,5$ с) повышали до 9–9,5. В темновых хлоропластах нет электронного переноса и синтеза АТР. Тем не менее, щелочной скачок сопровождается образованием АТР при комнатной температуре в течение нескольких секунд, а при 4° С — целую минуту. Ягендорф и Юрайб в этих опытах создали искусственно в темноте типичную «Митчелловскую» ситуацию: высокое значение pH_{out} и низкое — pH_{in} . Оказалось, что градиента рН вполне достаточно, чтобы обеспечить условия, необходимые для синтеза АТР. После того, как множество лабораторий во всем мире воспроизвели эти результаты, после того, как было показано, что действие различных ингибиторов на естественное мембранное фосфорилирование идентично их действию на фосфорилирование, инициируемое скачком рН, гипотеза Митчелла стала общепринятой. Все были счастливы.

Только одно темное облако портило этот прекрасный ландшафт. Митохондрия — это вывернутый наизнанку тилакоид хлоропластов.

Согласно концепции Митчелла синтез АТФ в условиях, аналогичных опытам Ягендорфа и Юрайба, требует не повышения, а скачкообразного понижения рН. Такие опыты были проведены во многих лабораториях сразу после публикации работы Ягендорфа и Юрайба, но безуспешно. Насколько я знаю, появилась только одна статья, посвященная рН индуцированному образованию АТФ в митохондриях [64]. Эти эксперименты были выполнены в лаборатории Митчелла следующим образом. Митохондрии печени крысы инкубировали при рН 7,0 в присутствии ADP и P_i . Затем рН повышали до 9,0, а через некоторое время снова понижали до 4,4. В результате этой процедуры содержание АТФ в образце в расчете на одну ЦЭТ повышалось приблизительно на три молекулы. Предварительное повышение рН до 9,0 было необходимо, по мнению авторов, для достижения достаточно большой величины Δ рН после последующего его понижения. Меньшее значение Δ рН было бы не эффективно (не хватало энергии), а при рН ниже 4,4 митохондрии дезактивируются.

В нашей лаборатории были поставлены специальные эксперименты (все ссылки на эти работы и на опыты, выполненные затем в других лабораториях можно найти в [1, 31, 41, 61]). Было показано, что в экспериментах [64] дополнительное количество АТФ образуется на стадии предварительного повышения рН от 7,0 до 9,0, а не на стадии последующего понижения рН. Митохондрии, таким образом, требуют тот же знак Δ рН, что и хлоропласты.

Первые эксперименты были поставлены нами с сопряженными и разобщенными митохондриями. Основные результаты: сопряженные митохондрии способны осуществлять количественный синтез АТФ в ответ на быстрое повышение рН. В расчете на одну ЦЭТ один рН скачок приводит к образованию от двух до пяти (в зависимости от препарата) молекул АТФ. Обязательным условием является пересечение во время скачка значения рН $\sim 8,2$. Те же результаты были получены с разобщенными митохондриями, не способными к окислительному фосфорилированию. На рис. 4.25 а приведена экспериментальная зависимость выхода АТФ при быстром повышении рН в суспензии разобщенных митохондрий печени крысы от конечного значения рН при фиксированном начальном (кривая 1) и от начального значения рН при фиксированном конечном (кривая 2). Эти зависимости соответ-

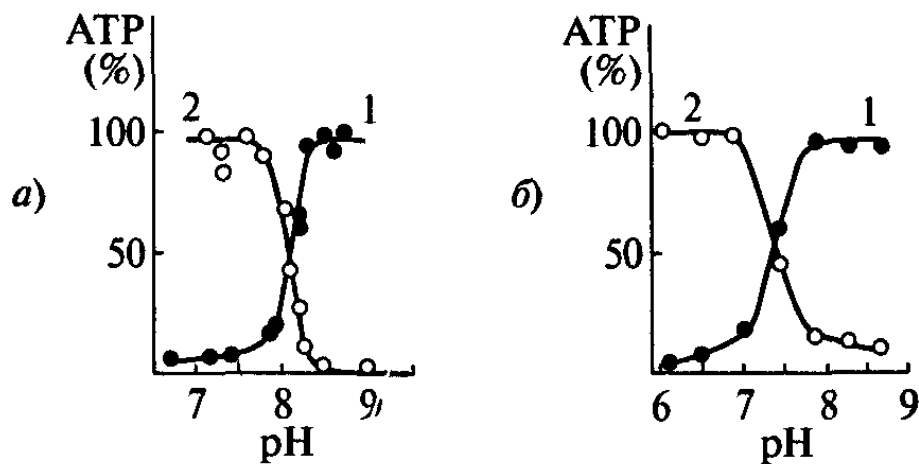


Рис. 4.25. Зависимость выхода АТР от конечного значения рН при фиксированном начальном (1) и от начального значения рН при фиксированном конечном. а) Разобщенные митохондрии печени крысы; б) фрагменты стенок мембраны из *Staphylococcus aureus*

ствуют кривым титрования кислотных групп с $pK \approx 8,2$. Индуцируемое скачком рН образование АТР не нуждается в функционировании ЦЭТ, полностью блокируется ингибиторами АТРсинтазы. Синтез АТР не наблюдается в отсутствии субстратов фосфорилирования. При избытке субстратов фосфорилирования можно таким способом получить с одним и тем же образцом множество молекул АТР в расчете на одну ЦЭТ, меняя попеременно рН, например, от 7,5 до 8,5 и обратно. АТР образуется только на стадии повышения рН.

Если АDP и p_i добавляют после «правильного» скачка рН, то выход АТР зависит от промежутка времени между скачком рН и добавкой. Для митохондрий время релаксации $\tau_{1/2}$, т. е. интервал времени, после которого выход АТР уменьшается наполовину, составляет при комнатной температуре около 10 с. Изолированные АТРсинтазы (см. ниже) релаксируют быстрее.

Образование АТР в ответ на быстрый скачок рН наблюдали также с мембран связанными АТРазами без замкнутых везикул (рис. 4.25 б). Для осуществления элементарного акта синтеза АТР после скачка рН не нужны ни замкнутые везикулы, ни даже фрагменты мембран. Результаты, аналогичные описанным выше, были получены также с изолированными растворимыми компонентами АТРаза животных, бактериальных и растительных клеток. Этот эффект является общим свойством не только АТРаза из трансформирующих энергию мембран, но и других

АТРаза, нормальное функционирование которых не сопровождается образованием АТР, например АТРаза миозина, нитрогеназы и др.

В рамках описанного выше релаксационного механизма ферментативного катализа энергодонорной реакцией, сопряженной с энергоакцепторной стадией синтеза АТР, является акт диссоциации определенной кислотной группы (или групп) в каталитической части АТР-синтазы.

Рассмотрим теперь структуру АТРсинтазы и попробуем ответить на главный вопрос: какая стадия процесса образования АТР в водной фазе является энергоакцепторной?

На рис. 4.26 представлена упрощенная схема АТРсинтазы. Структура состоит из двух основных частей: гидрофильного, экспонированного в водную фазу комплекса F_1 (фактор сопряжения) и гидрофобного фактора F_0 , связанного с мембраной.

F_0 выполняет роль специфического протонного канала, с помощью которого ионы водорода пересекают мембрану. В отсутствие субстратов фосфорилирования утечка протонов из водной фазы через комплекс F_0 затруднена. Удаление фактора F_1 делает сопрягающую мембрану прозрачной для ионов водорода: появляется много сквозных дырок. Протоны в этом случае свободно проходят через мембрану, и их концентрации по обе стороны выравниваются.

Фактор сопряжения F_1 представляет собой белковый комплекс, содержащий девять субъединиц: три одинаковых α субъединиц, три одинаковых β субъединиц и по одной γ , δ и ϵ субъединиц. Все α и β субъединицы расположены вокруг продолговатой γ субъединицы (рис. 4.26). Фактор F_1 имеет вращательную симметрию третьего порядка. Поворот вокруг оси, параллельной γ субъединице, приводит к смещению каждой из α и β субъединиц в положение другой аналогичной субъединицы. γ субъединица длиной 9 нм слегка изогнута и выступает на ~ 3 нм из гексамера $3\alpha 3\beta$ (рис. 4.26). Субъединица γ и маленькая субъединица δ играют роль мостиков, соединяющих части F_0 и F_1 АТРсинтазы. Небольшая субъединица ϵ является регулятором ферментативной активности. В работах лаборатории Уокера можно найти детальное описание компонентов и структуры АТРсинтазы митохондрий.

В 1973–1974 годах две независимые группы ученых из лаборатории Бойера [65, 66] и Слэйтера [67–69] предположили, что энергия, посту-

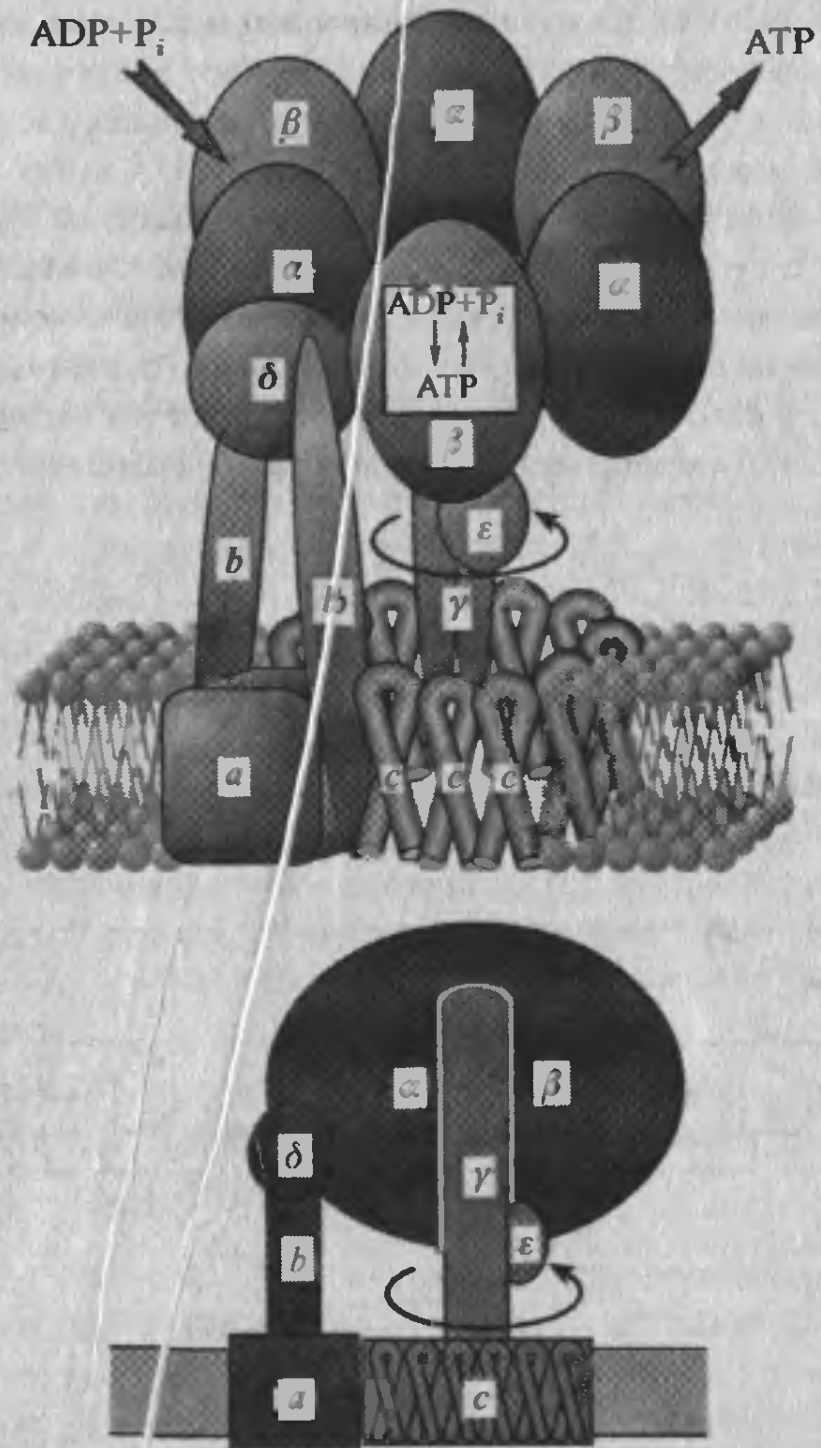


Рис. 4.26. Пространственная структура АТФсинтазы

пающая в АТРсинтазу, расходуется главным образом на освобождение прочно связанной молекулы АТР из каталитического центра F_1 . Эта идея явилась основой на пути к пониманию механизма мембранного фосфорилирования.

По данным рентгеноструктурного анализа, молекулы АТР и АДФ связываются между субъединицами α и β [73]. Синтез и гидролиз АТР катализируют только β субъединицы. Молекулы АТР и АДФ, связанные с α субъединицами, удерживаются так прочно, что во время работы фермента практически не обмениваются с молекулам АТР и АДФ окружающей среды. Вероятно, эти прочно связанные молекулы не участвуют в синтезе АТР, а выполняют только регуляторные функции. На рис. 4.27 схематически показана последовательность событий

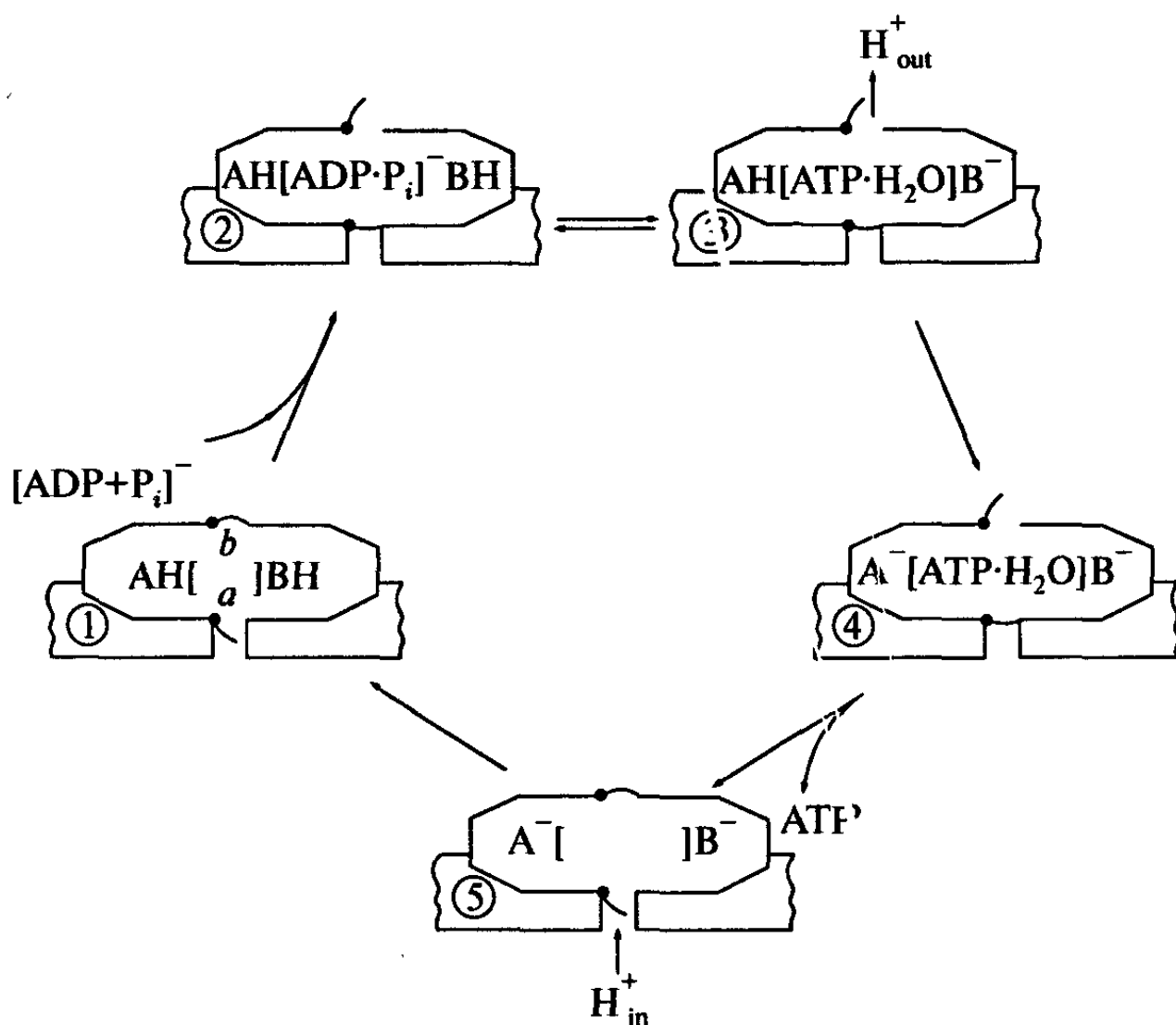
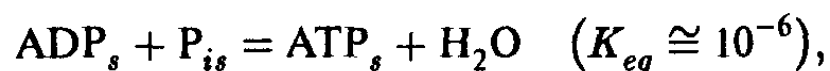


Рис. 4.27. Схема энергозависимых изменений состояний в ходе синтеза АТР (объяснения в тексте !)

в ходе образования АТФ. Первая стадия этого процесса — связывание ADP и P_i активным центром β субъединицы, находящейся в «открытом» конформационном состоянии 1.

В водной среде константа равновесия реакции



образование АТФ энергетически невыгодно и равновесие реакции смещено влево. Здесь и далее нижние индексы s и b означают, соответственно, «в водном растворе» и «связанный с мембраной». Присоединение субстрата (субстратов) фосфорилирования приводит, как всегда после связывания низкомолекулярного лиганда белковой глобулой, к возникновению неравновесного состояния β субъединицы и ее релаксации к «закрытому» состоянию 2. По-видимому, первое предположение о конформационных изменениях ферментов при мембранном фосфорилировании было опубликовано в 1972 году [70]. Согласно измерениям Бойера, воспроизведенных во многих лабораториях, отношение $ATP_b/ADP_b \cong 1$. Это значит, что $\Delta G \cong 0$ и образование АТФ происходит практически бесплатно. Вновь образованная молекула АТФ прочно связана с β субъединицей, и для ее освобождения в водную среду требуется затратить энергию на конформационную релаксацию субъединицы к «открытому» состоянию (стадия 3). Согласно описанным выше экспериментам со скачкообразными повышениями рН, эта последняя стадия начинается с диссоциации некоторых кислотных групп белковой глобулы.

4.10. Стационарное мембранное фосфорилирование

До сих пор речь шла о механизме «элементарного акта» синтеза АТФ. Величина трансмембранного $\Delta\mu_{H^+}$ не имеет никакого отношения к элементарному акту. Этот градиент непрерывно поставляет ионы водорода для повторяющихся «ударов», реализуя, таким образом, возникновение неравновесных состояний и их последующую конформационную релаксацию.

В монографии [31] была предложена следующая упрощенная схема циклической работы АТФсинтазы (рис. 4.28). Эта схема объясняет

многократное образование АТФ после создания разницы рН по обе стороны мембраны везикул, содержащих факторы F_1 , доступные внешней водной среде. Кстати, градиент $\Delta\mu_{H^+}$ в некоторых условиях включает

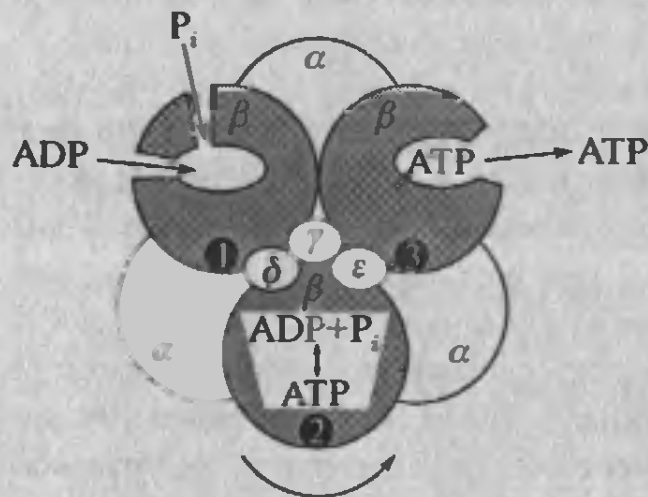


Рис. 4.28. Схема циклического функционирования АТФсинтазы

не только ΔpH , но и градиент трансмембранного электрического потенциала $\Delta\phi$. Анализ приводит в этом случае к тому же выводу. $\Delta\phi$ зависит от распределения зарядов вблизи активного центра и определяет величину рК кислотных групп. Пересечение уровня рН при быстром уменьшении рК во время конформационной релаксации приведет к тому же эффекту, что и пересечение уровня рК при быстром повышении рН.

На схеме рис. 4.28 мы рассмотрели только один центр, связывающий АТФ и АДФ с двумя протон акцепторными группами A^- и B^- . Присоединение АДФ и выброс АТФ в водную фазу играет роль «переключателя», который попеременно осуществляет контакт F_1 то с внутренней (кислой), то с внешней («щелочной») водными фазами. Различные положения переключателя символизируют возможность протонных групп А и В контактировать с внутренней и с внешней средой. Это показано на рис. 4.27 в виде двух клапанов *a* и *b*. Клапан *a* осуществляет контакт функциональной кислотной группы с внутренним объемом везикулы, а *b* — с внешней средой. Открытое положение *a* с закрытым положением *b* (состояние 1) указывают, что средняя скорость протонирования A^- и B^- из внутреннего пула протонов согласуются с соответствующими скоростями диссоциации протонов из АН и ВН во внешнюю среду. Перекрытие *a* может быть вызвано присоединением субстратов фосфорилирования, в то время как их удаление из F_1 обеспечивает контакт A^- и B^- с внутренней областью везикулы (клапан *a* открыт). Хорошо известно, что при любых условиях, неблагоприятных для синтеза АТФ (например, отсутствие P_i),

связывание АТФ или АДФ с активным центром F_1 хлоропластов блокирует выход протонов из тилакоида через канал F_0 [71, 72].

Рассмотрим теперь последовательность событий во время функционирования АТФсинтазы, связанной с мембраной, при наличии трансмембранной разности рН. Положение 1 на рис. 4.27 соответствует квазиравновесному состоянию фермента: нет субстратов фосфорилирования в активном центре, функциональные кислотные группы протонированы, благодаря их контакту с «кислым» внутренним объемом везикулы ($pH_i < pK_a$), a открыт. Быстрая утечка протонов во внешнюю водную фазу через АТФсинтазу предотвращается барьером, запрещающим контакт АН группы с внешней средой (клапан b закрыт). Присоединение субстратов фосфорилирования к активному центру F_1 (переход 1 \rightarrow 2) делает возможными два события:

1. Бесплатное превращение АДФ и P_i в прочно связанную АТФ (переход 2 \rightarrow 3).
2. Блокирование пути протона через a (клапан a закрыт).

Таким образом, после связывания субстратов группа АН диссоциирует, и становится возможным выход протонов в «щелочную» водную фазу ($pK_a < pH_o$, клапан b открыт — переход 3 \rightarrow 4) в соответствии с хорошо известными экспериментальными фактами [71, 72]: процесс фосфорилирования АДФ ускоряет выход протонов через F_0 . Эта модель предполагает, что связывание субстратов стимулирует выход протонов во внешнюю среду. В неравновесном состоянии 4 фермент содержит прочно связанную молекулу АТФ. Состояние 4 энергетически невыгодно из-за избытка отрицательных зарядов в белковой глобуле. В ходе последующей релаксации фермента молекула АТФ отщепляется от F_1 во внешнюю водную фазу. Таким образом, фермент достигает состояния 5: a открыт, b закрыт. После последующего протонирования кислотных групп (переход 5 \rightarrow 1) цикл будет повторяться, пока выполняются условия: $pH_i < pK_a < pH_o$.

Попробуем теперь ответить на важный, хотя скорее риторический вопрос: что является движущей силой образования АТФ в ходе мембранного фосфорилирования? Обычный ответ в почти любой публикации, касающейся этой проблемы, таков: ΔpH ($\Delta\mu_{H^+}$) между двумя сторонами мембраны. Этот ответ ошибочен. Разность концентраций

и кинетической энергии протонов являются тепловыми составляющими полной внутренней энергии системы (терминология МакКлэйра) и не могут быть использованы для совершения работы. Должно присутствовать механическое устройство для преобразования теплового компонента в сохраняемый. Повторим еще раз, что на молекулярном уровне механические и электрические силы неразличимы [32]. В настоящее время конструкция и способ работы этого устройства известны.

4.11. Самый маленький электрический мотор в природе

Все ферменты красивы, но АТРсинтаза — один из наиболее красивых, необычных и важных.

P. Boyer [116]

Наиболее важный вклад в наше сегодняшнее знание каталитической компоненты АТРсинтазы был сделан в лаборатории Уокера [73]. Упрощенные схемы структуры и функционирования АТРсинтазы приведены на рис. 4.26 и 4.28. Весь комплекс представляет собой молекулярную машину, состоящую из ротора и статора. Мы уже говорили о поворотной симметрии каталитической β субъединицы в факторе F_1 , но не касались реального механизма вращения.

Рассмотрим более подробно детали структуры АТРсинтазы митохондрий, изображенной на рис. 4.26. Комплекс F_1 погружен в водную фазу и содержит, как уже было сказано, 9 субъединиц: 3α , 3β , γ , δ , ϵ . Гексамер ($3\alpha + 3\beta$) имеет форму слегка приплюснутой сферы высотой 8 нм и шириной 10 нм. Центр сферы связан с выступом β субъединицы, нижняя часть которой выдвинута из сферы примерно на 3 нм в комплекс F_0 . Субъединица δ соединяет верхнюю часть гексамера. Субъединицы γ и ϵ подвижны. Они образуют ротор, вращающийся внутри статора — гексамера ($3\alpha + 3\beta$).

Комплекс F_0 скрепляет АТРсинтазу с мембраной и имеет протонные каналы для переноса ионов водорода между водной фазой и мембрану сквозь АТРсинтазу. Комплекс F_0 включает субъединицу a , две субъединицы b и довольно много субъединиц c . Гидрофобная субъединица a почти полностью погружена в мембрану, а ее длинные ответвления («руки») прочно связаны с комплексом F_1 . Это делает весь гексамер ($3\alpha + 3\beta$) неподвижным и включает его в статорную часть машины. Каждая субъединица c состоит из 9–12 одинаковых маленьких белков, окружающих субъединицу γ , погруженную в мембрану.

Имеются убедительные доказательства того, что роторная часть АТРсинтазы действительно вращается как во время синтеза, так и гидролиза АТР. Мы опишем здесь только два типа экспериментальной техники, разработанных немецкими [74] и японскими [75, 76] учеными.

Юнге и его сотрудники [74] регистрировали вращательное движение γ субъединицы, пометив ее химически связанным эозиновым красителем. Гексамер ($3\alpha + 3\beta$) сделали неподвижным, прикрепив его к ионно-обменной смоле. Вращение эозина меняет его ориентацию в пространстве и некоторые его оптические характеристики. Было обнаружено, что характерное время поворота эозина составляет около 100 мкс, что практически совпадает со временем, требуемым для гидролиза одной молекулы АТР изолированным комплексом F_1 . Вращение происходит только во время работы фермента и блокируется ингибиторами гидролиза АТР.

Более впечатляющими были, однако, эксперименты группы японских ученых [75, 76]. В этих работах авторы непосредственно наблюдали вращение γ субъединицы с помощью люминесцентного микроскопа. Чтобы видеть вращение γ субъединицы, авторы прикрепили к ее выступающей из F_1 нижней части специальный маркер — фрагмент актина (один из мышечных белков). Актиновая нить длиной около 1 мкм была в свою очередь помечена молекулами флуоресцирующего красителя. Статорная часть фермента была сделана неподвижной практически тем же способом, как и в [74].

Как уже было сказано, вращение наблюдается как при синтезе, так и при гидролизе АТР. Экспериментально с гидролизом работать

значительно проще, и большая часть данных была получена при исследовании АТРазной активности АТРСинтазы.

В экспериментах Киноши и его сотрудников [76] наблюдали, что молекула F_1 вращает актиновый «хвост» дискретными скачками, поворачивая за один скачок на 120° . Один скачок соответствует гидролизу одной молекулы АТФ. Средняя скорость вращения зависит от нагрузки: чем длиннее актиновая нить, тем реже скачки. В отсутствии АТФ (без гидролиза) однонаправленного вращения не наблюдали. Можно было видеть лишь очень редкие случайные скачки в обоих направлениях, обусловленные тепловым движением. Эффективность мотора АТРСинтазы была очень высока. Работа, выполняемая мотором для поворота актиновой нити на 120° (преодолевая трение), почти точно равна энергии, запасенной в одной молекуле АТФ. Эффективность была почти 100 %.

Силу, вызывающую движение ротора F_1 , когда АТРСинтаза образует АТФ, создает поток протонов через специальный канал. Блокирование протонного канала ингибитором, действующим на одну из субъединиц *c*, приводит к прекращению вращения и синтеза АТФ. Протонный канал АТРСинтазы находится между *a* и *c* субъединицами. Путь протонного переноса включает следующие элементы структуры (рис. 4.26).

1. Две половины протонного канала. Одна расположена со стороны мембраны и контактирует с водным резервуаром. Эта половина канала обеспечивает доставку протонов к определенным функциональным группам внутри мотора. Вторая половина канала, направленная к другой стороне мембраны, обеспечивает выход протонов в «щелочной» резервуар (область с более низкой концентрацией протонов). Эти две половины канала смещены относительно друг друга и поэтому, вероятно, не соприкасаются.
2. Кольцо субъединиц *c*. Каждая из этих субъединиц содержит внутри карбоксильную группу, способную связывать протон из кислой области ($\text{RCOO}^- + \text{H}^+ \longrightarrow \text{RCOOH}$) и передавать его в щелочную ($\text{RCOOH} \longrightarrow \text{RCOO}^- + \text{H}^+$).

Таким образом, аминокислоты с карбоксильными группами играют определяющую роль в работе протонных каналов. Элементарные

акты присоединения и диссоциации H^+ приводят к возникновению конформационно неравновесных состояний белка. В ходе последующей конформационной релаксации реализуется выполнение полезной работы: поворот ротора на 120° , который позволяет новой β субъединице присоединить субстраты фосфорилирования, образовать без затраты энергии АТФ и осуществить акт выброса прочно связанной АТФ в водную фазу (рис. 4.28).

После первых пионерских работ появилось несколько статей с более подробным описанием структуры и функционирования этого уникального электрического мотора [77–79].

Совсем недавно аналогичный подход был использован Беккером [80] для описания работы миозиновой АТФазы, ответственной за мышечное сокращение. Беккер ввел понятие **кинетического равновесия сил** как ведущего принципа механической модели мышечного сокращения.

Мы описали здесь конструкцию и способ действия только одной биохимической молекулярной машины. До настоящего времени это сделано примерно для дюжины ферментов, и это число быстро растет вместе с потоком публикаций.

Подведем теперь итоги общим идеям главы. Функционирование фермента (включая процесс внутриклеточной трансформации энергии) обеспечивается участием выделенных механических степеней свободы в макромолекулярных конструкциях — машинах. Катализируемая ферментом химическая реакция начинается с локального возмущения, которое вызывает образование конформационно неравновесного состояния макромолекулярного комплекса (фермент—субстрат). В биологических системах превращение субстрата в продукт, как и любой другой связанный с энергией акт, осуществляется в ходе конформационной релаксации таких комплексов.

Молекулярные машины в биологических системах работают не так, как обычные макроскопические тепловые машины. Тепловые степени свободы нельзя рассматривать как резервуар, энергия которого непосредственно используется для реализации элементарного акта ферментативной реакции.

Общие идеи о роли «сохраняемой энергии», «конформационной релаксации вдоль выделенных механических степеней свободы»,

«возмущение локальными зарядами» и т. д. в важнейших биологических процессах, которые были независимо выдвинуты в начале семидесятых несколькими группами ученых [1, 31, 35, 41, 49–52, 60], получают теперь экспериментальное подтверждение.

Очевидно, «проблема стрелок», сформулированная в начале этой главы, принадлежит к числу решаемых.

Проблема сверхслабых взаимодействий

Эта глава, собственно говоря, включает две различные проблемы. Первая касается возрастающего (особенно в течение последних десяти лет) числа результатов, согласно которым зависимость многих биохимических и физиологических эффектов от концентрации биологически активных агентов кардинально отличается от обычной монотонности. При некоторых низких концентрациях агента активность возрастает с понижением его концентрации, так что кривая зависимости активности имеет полиэкстремальную форму.

Вторая проблема заключается в возможной интерпретации в рамках современной физики удивительного явления так называемых «макроскопических флуктуаций». Это явление было открыто более 40 лет назад Симоном Шнолем и тщательно исследовано в течение всех последующих лет Шнолем и многими его последователями, число которых медленно растет со временем.

5.1. Действие биологически активных агентов в сверхнизких дозах на биохимические и физиологические процессы

Мы начнем с цитаты из обзора, опубликованного одной из наиболее активных исследовательских групп, работающих в этой области: «В литературе можно найти огромное, постоянно растущее количество

доказательств чрезвычайно высокой чувствительности биологических объектов к химическим и физическим эндогенным воздействиям».

Биологические объекты способны реагировать на присутствие пептидов, гормонов и ядов в концентрациях ниже 10^{-12} М. Чувствительные к запаху клетки реагируют на отдельные молекулы пахучих веществ. Зрительные рецепторы реагируют на отдельные кванты света.

Само по себе действие агентов, энергия которых на много порядков ниже тепловой, не удивительно. Как было подчеркнуто в первых главах этой книги, в случае кинетически неравновесных систем слабые силы могут вызвать сильный эффект. Мы не удивляемся, когда слабое нажатие пальцем на спусковой крючок ружья приводит к большим последствиям. Большинство биологических объектов и их компонентов принадлежат к кинетически неравновесным системам. Описание их поведения в рамках механики часто более адекватно, чем в рамках термодинамики.

Действительно удивительной характеристикой эффектов сверхмалых доз является немонотонность кривых в координатах доза-эффект. Авторы [81] называют это сложным полимодальным характером дозовой зависимости.

В качестве иллюстрации на рис. 5.1 приведены данные из работы Надежды Пальминой и др. [82]. Они исследовали воздействия различных биологически активных соединений (БАС) на активность фермента протеинкиназа С. На рис. 5.1 ясно видно существование двух областей максимальной ингибиторной активности при концентрациях 10^{-17} М и 10^{-12} М (для нормальных клеток). При концентрациях ингибитора 10^{-10} – 10^{-14} М (для нормальных клеток) и 10^{-13} – 10^{-17} М (для опухолевых клеток) можно видеть широкие области с практически нулевой активностью. Было опубликовано множество аналогичных результатов по аномальному действию БАС в сверхнизких концентрациях на биохимические и физиологические процессы [84–88]. В этих случаях следует рассматривать действие отдельных молекул на мишень (клетка, связанный с мембраной рецептор, глобула белка и т. п.).

Я не могу обсуждать здесь отношение этих эффектов, достоверность которых вне сомнения, к гомеопатии.

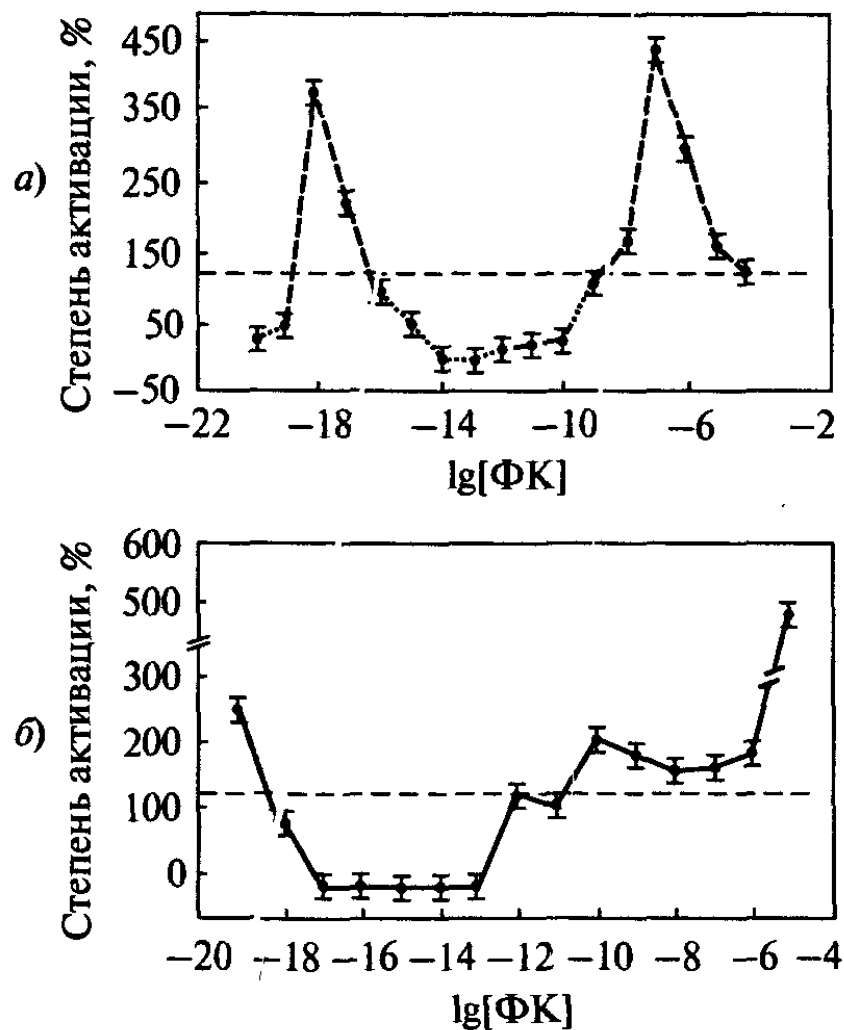


Рис. 5.1. Типичная кривая «доза—эффект». Зависимость активности протезинкиназы С от концентрации фенозана (активатор): а) нормальные клетки; б) опухолевые клетки

На самом деле возникают только два главных вопроса.

Первый сформулирован авторами в обзоре [81]. «Трудно понять даже самую возможность встречи отдельных молекул БАС с клеткой за разумный период времени. Казалось бы, эти индивидуальные молекулы должны хаотически блуждать в межклеточном пространстве перед контактом с мишенью. И только после сосредоточения их достаточного количества в межклеточном пространстве и перехода к равновесию система может реагировать».

Авторы рассматривают ситуации, возникающие в двух предельных случаях: высокая и очень низкая концентрация БАС.

Молекула БАС должна контактировать с рецептором на поверхности клетки. Учитывая разумные значения размера клетки (2–10 микрон) и коэффициента диффузии БАС ($D = 10^{-3}$ см²/с), а также

возможность латеральной диффузии молекул БАС по поверхности мембраны [83], авторы приходят к выводу, что достаточно рецепции одной-десяти молекул БАС. Время рецепции (50–90) % растворенных БАС не превышают нескольких минут.

Если число молекул очень мало, нельзя предполагать существование концентрационного градиента.

Проведенные автором расчеты в рамках схемы Бернулли «попадание—промах» показали, однако, что для концентрации 10^{-17} М число молекул БАС в реакционном пространстве (0,5 мл) будет достаточно для регистрации эффекта в течение времени эксперимента.

Второй вопрос касается причины полиэкстремального характера зависимости кинетических параметров исследуемого процесса от концентрации БАС. Авторы подчеркивают, что в случае сверхмалых доз сама концепция концентрации теряет свою ясность. Распределение частиц в реакционном объеме становится дискретным, и сильнее проявляется неоднородность распределения БАС в непосредственной близости от мишени. Это неизбежно приводит к отсутствию воспроизводимости.

Бурлакова и ее соавторы [81] предложили остроумную модель, способную превратить локальные флуктуации концентраций БАС вблизи мишеней, мешающих регистрации эффекта, в механизм, генерирующий эффект. Для этого было сделано несколько предположений. Первое заключается в том, что каждый акт рецепции может вызвать два типа ответа клетки: «+» и «-», существенно превосходящие некий порог (это и есть второе предположение). Эти два типа ответа могут быть реализованы, если мишень может существовать в двух состояниях, например, с двумя возможными конформациями рецептора.

Предположив также несколько других характеристик мишени и механизм их взаимодействия с БАС, авторы сформировали простые и в то же время общие схемы, объясняющие действие БАС в области сверхмалых доз.

Рассмотрим теперь другую простую модель, открывающую путь к пониманию эффектов, наблюдаемых при сверхнизких концентрациях БАС, действующих на клетки и другие мишени [89].

Экспериментальные результаты позволяют предположить, что при достаточно низких концентрациях БАС возникает некий параметрический резонанс, определяемый внутриклеточными процессами, вызванными БАС, и характеристическим временем поступления БАС (или продуктов их химического взаимодействия с компонентами клетки) к специфическим сайтам внутри клетки (мембранные рецепторы, активные центры ферментов).

Разумно предположить, что при сверхмалых концентрациях БАС лимитирующей стадией всего процесса будет диффузия молекул БАС из объема к поверхности клетки. Все другие стадии, например, химическая трансформация БАС, их связывание с активным или аллостерическим центром фермента и т. п. происходят намного быстрее. Характерное время может быть таким образом определено как обратное от числа (Z) столкновений БАС с клеткой за единицу времени. Значение Z можно легко рассчитать с помощью уравнения Смолуховского:

$$Z = 4\pi DRn. \quad (5.1)$$

Здесь D — коэффициент диффузии молекул БАС, R — радиус клетки¹⁾, а n — число молекул БАС в единице объема.

Учитывая сказанное в главе 4 этой книги, представляется разумным выбрать в качестве характеристического параметра времени внутримолекулярного процесса, ответственного за наблюдаемый эффект, время конформационной релаксации определенных макромолекулярных структур. Такими структурами могут быть: ферменты, регуляторы биосинтеза, рецепторы, связанные с мембранами, и т. п., локальные возмущения которых приводят к появлению неравновесного состояния. В целях упрощения мы в дальнейшем будем называть такие структуры ферментами.

Конкретный механизм суммарного процесса в данном случае не важен. Достаточно предположить, что внешний агент (например, БАС), поступая в клетку со средней частотой Z , определяемой по формуле 5.1, приводит к возникновению конформационно неравновесного

¹⁾ На самом деле в уравнении должна быть сумма радиусов сталкивающихся частиц. В нашем случае радиусом второй частицы можно пренебречь.

состояния фермента. Это состояние затем релаксирует с характеристическим временем τ к новому состоянию, равновесному для фермента с присоединенным агентом. На определенной стадии релаксации активность фермента максимальна.

Для очень низких концентраций БАС, когда $Z^{-1} \gg \tau$, почти все молекулы фермента находятся в начальном, равновесном состоянии с низкой активностью. При высоких концентрациях БАС, когда $Z^{-1} \ll \tau$, почти все молекулы фермента будут в конечном равновесном состоянии с низкой активностью. Максимальную концентрацию неравновесных промежуточных состояний фермента с повышенной активностью можно ожидать при грубом совпадении значений Z^{-1} и τ .

Не представляет труда рассчитать молярные концентрации БАС для мишеней с различными значениями R , соответствующие разным величинам $Z^{-1} = \tau$ (табл. 5.1). Был выбран коэффициент диффузии молекулы сахарозы в водном растворе ($5 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2 \text{ с}^{-1}$). Из 5.1 получаем:

$$c \approx 3 \cdot 10^{-13} \tau^{-1} R^{-1}. \quad (5.2)$$

Здесь c — молярная концентрация БАС, τ — время релаксации (с), R — радиус мишени.

Поскольку имеют смысл только расчеты с точностью до порядка величины, можно опустить множитель 3, четыре выбранные размера покрывают мишени от макромолекул до больших клеток.

Легко видеть, что для мишеней с размерами клеток (1 мкм), можно ожидать появления экстремумов на кривых. Концентрация БАС — эффект в интервале $10^{-11} - 10^{-15}$ М.

Естественно, приведенные здесь объяснения могут служить только указаниями на вероятность адекватности предложенных подходов. Исследования аллостерических ферментов при низких концентрациях эффектора и с параллельными измерениями времени конформационной релаксации белка после присоединения эффектора могут привести к экспериментальному подтверждению концепции.

Во всяком случае, ясно, что проблема странного поведения БАС при сверхнизких концентрациях может быть решена в рамках современной биофизики.

Таблица 5.1

Молярные концентрации ($-\lg c$), соответствующие максимальной активности для различных значений R и τ

$R, \text{ мкм}$ \diagdown $\tau, \text{ с}$	10^{-2}	10^{-1}	1	10	100
10^{-2}	9	10	11	12	13
0,1	10	11	12	13	14
1	11	12	13	14	15
10	12	13	14	15	16

Я не буду обсуждать здесь сенсационные эксперименты Бенвенисты и сотр. [90], посвященных активности некоторых БАС в растворах при концентрациях ниже 10^{-24} М.

5.2. Макроскопические флуктуации результатов измерений. Эффект Шноля

Возможно, одной из наиболее важных проблем современной науки является механизм влияния сверхслабых воздействий (связанных, по-видимому, с явлениями, происходящими вне нашей планеты) на результаты измерения различных процессов, включая биологические.

В течение более 40 лет я с увлечением следил за исследованиями профессора С. Э. Шноля, его сотрудников и последователей. Полученные ими результаты имеют отношение не только к биологической физике, но, с моей точки зрения, и ко всей науке. Как это всегда бывает с существенно новыми экспериментальными результатами, без очевидных объяснений они получили очень холодный прием. Хотя почти каждый ученый заявляет, что экспериментальные результаты, факты являются основанием научного знания, научное сообщество не принимает фактов без хотя бы и неверного их объяснения, без какой-либо теории.

В течение нескольких последних лет, однако, «эффект Шноля» постепенно переходит из класса «это не может быть правдой» в класс «может быть, здесь и есть что-нибудь интересное». Я надеюсь, что переход в статус «это тривиально, все это знают» не потребует так много лет.

В 1955 году, измеряя скорость гидролиза АТФ миозином, Шноль наблюдал странное распределение результатов — они группировались вокруг 2-х или 3-х дискретных значений, а вероятность появления результатов между ними была ниже. После тщательного воспроизведения результатов, Шноль опубликовал свою первую статью, описывающую эффект «микроскопических флуктуаций» в журнале «Вопросы медицинской химии» [91]. Многие журналы с более высокой репутацией его статью отклонили. После неудачных попыток объяснить полученные данные особыми свойствами молекул белков в водных растворах, Шноль начал беспрецедентную 40-летнюю серию аналогичных экспериментов от химических реакций низкомолекулярных соединений до процессов радиоактивности и измерения гравитационной постоянной (последние результаты см. в [92]).

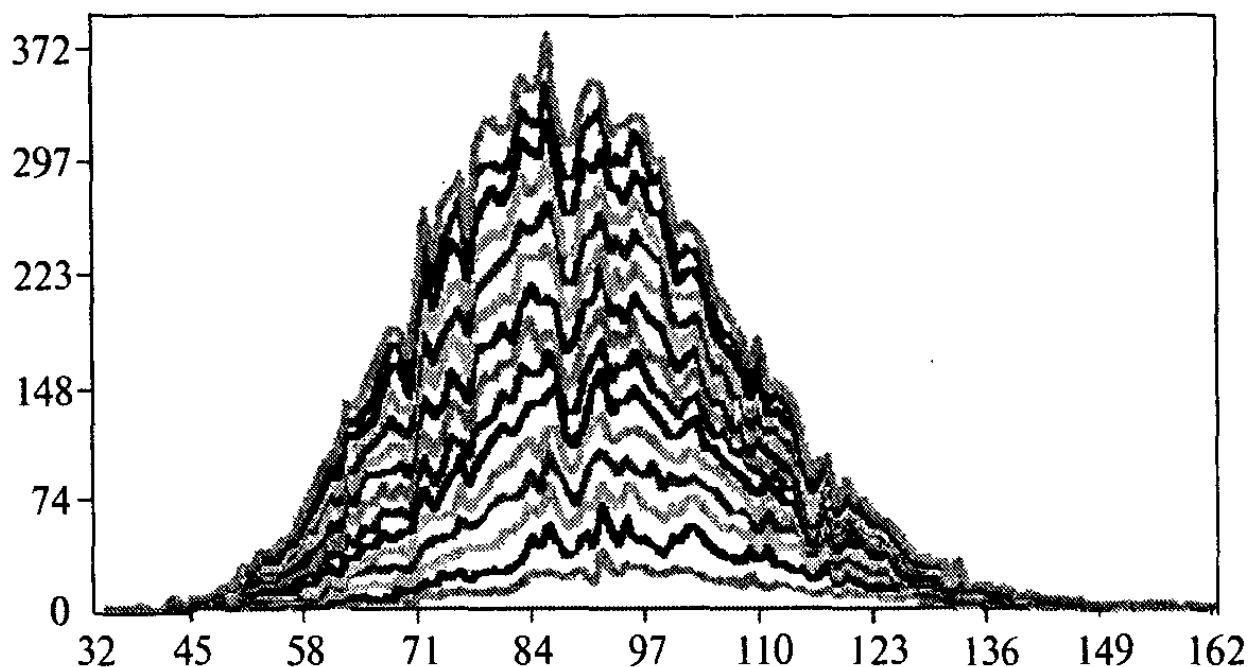


Рис. 5.2. Распределение 15 000 результатов измерения α радиоактивности ^{239}Pu . Каждая из 15 линий нанесена после 1 000 последовательных измерений. Длительность одного измерения — 6 с. Абсцисса — α -активность в импульсах за 6 с. Ордината — число измерений с данной активностью (по [101])

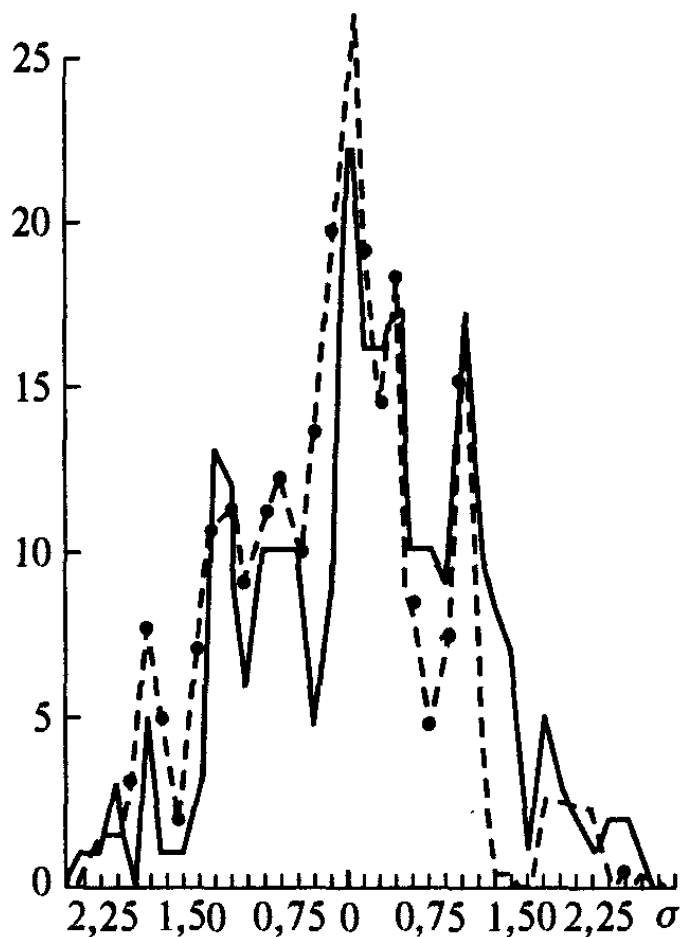


Рис. 5.3. Пример совпадения тонкой структуры гистограмм различных процессов: 250 синхронных измерений C^{14} β -распада (сплошная линия) и скорости реакции аскорбиновой кислоты с дихлорфенолиндофенолом (пунктирная линия). Абсцисса — амплитуда флуктуаций (в долях стандартной ошибки σ). Ордината — число измерений, соответствующих данному значению абсциссы (по [102])

В своих исследованиях Шноль использовал технику гистограмм (частотные полигоны). Обычно, исследуя во времени серии идентичных измерений (определение числа молекул, подвергающихся химическому превращению в единицу времени, в одних и тех же начальных условиях; число α -частиц, испускаемых одним и тем же образцом в единицу времени) ученые анализируют частотный спектр. Распределение амплитуд измеряемых величин оценивается гораздо реже.

Основным результатом работ Шноля является доказательство неслучайности тонкой структуры распределения амплитуд флуктуаций при исследовании во времени процессов самой различной природы (рис. 5.2 и 5.3). Флуктуации образуют дискретный набор (гистограмму) или спектр амплитуд измеряемой величины. Некоторые амплитуды оказываются вероятнее других. Нормальное или любое одномодальное распределение можно получить только огрублением и сглаживанием результатов измерения. Существующие статистические методы недостаточно чувствительны, чтобы выявить различия этих тонких структур. Изменения во времени амплитудных спектров флуктуации

для различных процессов являются результатом воздействия факторов, лежащих вне исследуемой системы и даже вне нашей планеты. Этот вывод следует из того факта, что формы гистограмм, зарегистрированных для разных процессов, а также в случаях больших расстояний между лабораториями, проводящими идентичные измерения, одинаковы. В серии последовательных гистограмм, каждая гистограмма имеет максимальную вероятность быть похожей на соседнюю. Формы гистограмм повторяются с высокой вероятностью и периодичностью приблизительно 24 часа.

Абсолютно невозможно хотя бы перечислить все эффекты и их детали, открытые Шнолем и его сотрудниками в течение 44 лет непрерывных исследований. Главные результаты и метод их получения, обработки и анализа гистограмм детально описаны в статье, опубликованной недавно в одном из ведущих русских физических журналов, который дублируется на английский язык [93].

Эти результаты вызывают несколько принципиальных вопросов.

1. Как может быть, что узкие положительные и отрицательные выбросы на гистограммах не случайны?
2. Даже если мы предположим наличие внешнего воздействия, которое существенно определяет форму гистограмм, как может это воздействие влиять одинаково на процессы различной природы, масштабы энергии которых отличаются на много порядков?
3. Почему тонкая структура гистограмм одна и та же с высокой вероятностью, если они измеряются в одно время?
4. В чем причина повторения тонкой структуры гистограмм через определенные интервалы времени, связанные с некоторыми астрономическими явлениями, например, с вращением Земли, движением Земли относительно Солнца и т. п.?
5. Почему компоненты тонкой структуры гистограмм так узки? Почему они не участвуют в образовании кривой суммарного одномодального распределения с нормальными равновесными флуктуациями?

Последний вопрос наиболее важен.

Было предложено несколько теоретических подходов к интерпретации «эффекта Шноля». Наиболее общий подход принадлежит А. А. Кириллову [95]. Согласно Кириллову, отклонение от статистики Пуассона имеет отношение, вероятно, к свойствам 4-мерного пространства-времени. Эти флуктуации должны влиять на все процессы «внутри Вселенной». Невозможно изолироваться от этих флуктуаций, они являются особым типом «шума». Они могут возникнуть от бесчисленных гравитационных возмущений, наполняющих Вселенную. Они могут иметь отношение к реликтовому излучению (напоминание о «большом взрыве», если он действительно был). Возможно, эти флуктуации содержат информацию о гравитационных волнах (их еще надо обнаружить).

Такие остроумные подходы общего характера на самом деле очень полезны. Их можно было бы приветствовать, но они, как правило, не отвечают на конкретные вопросы 1–5.

В статье [99] я попытался ответить на первые два вопроса, используя в качестве основы анализ квантовых диссипативных систем, включающих только два состояния, проведенный в чрезвычайно интересной серии статей А. Д. Леггетта и его сотрудников (детальный обзор см. “Rev. Modern Phys”) [103].

Леггетт анализировал динамику перехода между начальными $\langle i \rangle$ и конечными состояниями квантовой системы, находящейся в диссипативном равновесном окружении (термостат, физический вакуум). Окружение авторы представляют в виде сообщества гармонических осцилляторов, образующих почти непрерывный частотный (т. е. энергетический) спектр. Осцилляторы окружения взаимодействуют с уровнями энергии квантовой системы через равновесные флуктуации окружения. Это взаимодействие приводит к расщеплению и смещению уровней квантового состояния и уровней соответствующих осцилляторов. Это означает, что совокупность гармонических осцилляторов должна содержать все состояния, соответствующие любому квантовому состоянию исследуемой системы. Оценка вероятности перехода проводится при предположении о том, что переход происходит из статистически усредненного уровня начального состояния на все уровни конечного состояния. Чем больше разница между энергиями начального и конечного уровней, тем меньше вероятность перехода. Поэтому

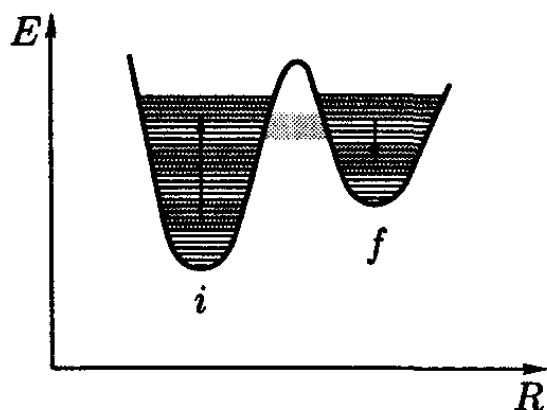


Рис. 5.4. Схема $i \rightarrow f$ перехода. Объяснения в тексте

переходами между состояниями, сильно отличающимися по энергии, можно пренебречь. Это можно представить, введя «канал проникновения» (рис. 5.4) и постулировать, что переходы между состояниями ($\langle i \rightarrow f \rangle$) могут происходить только внутри этого канала. Одним из наиболее важных результатов Леггетта является то, что постоянство спектральной плотности $\rho(\omega)$ (число уравнений на единичный интервал

энергии—частоты) не зависит от энергии взаимодействия осцилляторов окружения с квантовой системой, т. е. от масштаба энергии изучаемого процесса.

Суммарная скорость любого процесса определяется его самой медленной стадией. В то же время регистрация конечного состояния системы (например, появление конечного продукта химической реакции или α -частицы после реактивного распада) определяется последним квантовым скачком (туннелированием). В случае химических реакций это значит, что появление конечного (до диссипации энергии) химического продукта совпадает с таким квантовым скачком, приводящим к мгновенному изменению конструкции электронной и ядерной системы. После этого энергия конечного химического состояния раньше или позже диссипирует. В случае радиоактивного распада это означает, что туннельный переход от частицы внутри ядра к соответствующему осциллятору совпадает с образованием свободной частицы.

В публикациях Шноля можно отметить 2 поразительных факта.

1. Формы и положения тонкой структуры гистограммы не усредняются с увеличением числа повторных измерений (рис. 5.2).
2. Формы и положения тонкой структуры гистограммы не зависят от природы исследуемого процесса и его масштаба энергии (рис. 5.3).

Во всех экспериментах Шноля элементарным актом, лимитирующим вероятность появления продукта изучаемого процесса, является

квантовый скачок из начального $\langle i/$ в конечное $/f \rangle$ квантовые состояния (простейший пример — туннелирование электрона сквозь потенциальный барьер). Детальный анализ возможности туннельного механизма для систем с двумя состояниями в двумерном пространстве был приведен в [102]. В [103] было показано, что практически любой квантовый процесс может быть сведен к этой простейшей ситуации (с. 97).

Таким образом, для анализа этой проблемы выбрана квантовая система с двумя состояниями в двумерном гильбертовом пространстве, находящаяся в термодинамическом равновесии с термостатом (тепловая баня, физический вакуум — в зависимости от масштаба энергии процесса). Это означает, что во время измерений как уровни термостата, так и уровни квантовой системы могут испытывать только равновесные флуктуации.

Леггетт и его сотрудники провели детальный анализ этой модели в ряде статей [103]. Используя эти результаты, попробуем рассмотреть вероятности квантовых переходов между начальным и конечным собственными состояниями квантовой системы в термостате. Как было сказано выше, термостат представляет собой огромное число уровней гармонических осцилляторов, линейно связанных с соответствующими уровнями с помощью констант сопряжения C . Число уровней энергии термостата (т. е. число частот осцилляторов) очень велико, и они образуют почти непрерывный спектр, который включает измененные собственные функции исходной системы. Вероятность перехода $\langle i/ \rightarrow /f \rangle$ определяется с помощью «золотого правила» Ферми [103]:

$$P_{fi} = \frac{2\pi}{\hbar} \cdot |V_{fi}|^2 \cdot \rho_f. \quad (5.3)$$

Здесь V_{fi} — матричный элемент возмущения, действующего на исходную систему, а ρ_f — спектральная плотность состояния $/f \rangle$. Расчет спектральной плотности $\rho(\omega)$ проводят, статистически усредняя по всем начальным состояниям и суммируя все конечные состояния. Это означает, что, определяя вероятность P_{fi} с помощью (5.3), мы предполагаем, что переход реализуется из статистически усредненного уровня начального состояния на все уровни конечного (см. схему с «туннельным каналом» на рис. 5.4). Поскольку принимать во вни-

вание нужно только уровни, расположенные в непосредственной близости от «канала туннелирования», такой расчет не может повлиять на рассчитанную вероятность перехода.

Согласно [104]

$$\rho(\omega) = \frac{2\pi}{h} \sum_k [(\omega_k)^{-1} (C_k^2)] \delta(\omega - \omega_k). \quad (5.4)$$

Энергия взаимодействия квантовой системы и спектральная плотность — обе пропорциональны C^2 , поэтому спектральная плотность не зависит от масштаба энергии.

При выводе окончательного рабочего уравнения для $\rho(\omega)$ делается очевидное предположение $\rho(\omega) \rightarrow 0$ при $\omega \rightarrow 0$. Вводится высокая «частота обрезания» ω_c , и с достаточно хорошим приближением кривая спектральной плотности описывается уравнением:

$$\rho(\omega) = A \left(\frac{\omega}{\omega_c} \right)^n \exp \left\{ - \frac{\omega}{\omega_c} \right\}. \quad (5.5)$$

Конечное значение вероятности перехода связано с отмеченной выше особенностью спектральной плотности.

До сих пор объектом анализа была квантовая система в термодинамическом равновесии с термостатом. Предположим, что эта объединенная система подвергается внешнему низкочастотному возмущению, характеристики которого не меняются во время измерения (например, периодическому изменению некоего внешнего поля). Влияние такого внешнего возмущения на вероятность перехода может быть описана следующим образом.

Низкочастотное возмущение взаимодействует через термостат с набором частот, включая те, энергии которых совпадают с положением «канала туннелирования». Появляются сателлиты (гармоники) частот, что приводит к изменению ρ_{fi} , и, следовательно, к изменению вероятности квантового перехода (5.3). Следует подчеркнуть, что у этого внешнего возмущения не хватает времени, чтобы быть включенным в стационарную систему уровней энергии термостата. «Теплопроводность» низка и температура термостата не возрастает, поэтому кривая спектральной плотности во время действия низкочастотного возмущения соответствует термодинамически неравновесному состоянию всей

системы (измеряемая система плюс термостат). В согласии с отмеченной выше независимостью спектральной плотности от масштаба энергии изучаемого процесса, конфигурация изменения гистограммы будет сохраняться до тех пор, пока не изменятся параметры термостата $\rho(\omega)$, невозмущенной системы и внешнее низкочастотное возмущение. Равновесные флуктуации термостата могут привести только к небольшим сдвигам тонкой структуры гистограммы. Форма тонкой структуры определяется, таким образом, только параметрами внешнего низкочастотного возмущения.

Обозначим ψ_1 волновую функцию последнего квантового состояния изучаемой системы перед входом в туннель, а ψ_2 — квантовое состояние осциллятора, сопряженного с ψ_1 . Пусть, например, ψ_1 — это волновая функция молекулы (или молекул) перед квантовым скачком сквозь туннель, а ψ_2 — волновая функция продукта химической реакции перед диссипацией энергии. Можно сказать, что эти состояния сопряжены внешним возмущением (в случае равновесных систем роль возмущения играют, как было сказано выше, равновесные флуктуации термостата). Адекватный осциллятор способен взаимодействовать с обоими состояниями. С другой стороны, должно существовать некоторое сходство между ψ_1 и ψ_2 : никакой туннельный перенос не может превратить H_2O в C_6H_6 !

При прочих равных условиях вероятность перехода между состояниями ψ_1 и ψ_2 пропорциональна интегралу перекрытия S между этими функциями:

$$S = \int \psi_2(x)\psi_1(x) dx = \frac{2\pi}{h} \sqrt{2m(U - E)} \cdot L. \quad (5.6)$$

Здесь $U - E$ — расстояние между уровнем квантовой системы и вершиной потенциального барьера, L — ширина барьера, а m — эффективная масса квантовой системы, претерпевающей квантовый скачок между начальным и конечным состояниями.

Универсальность эффекта Шноля приводит к предположению, что внешнее возмущение изменяет значение m . Это значит, что внешнее возмущение изменяет гравитационную постоянную в месте расположения измерительного устройства.

Внешнее возмущение действует не на квантовую систему непосредственно, а на соответствующие осцилляторы термостата или

физического вакуума, уровни которого могут быть сопряжены с соответствующими уровнями квантовой системы.

Как уже было подчеркнуто выше, одним из наиболее важных результатов анализа, приведенного в [103], была независимость спектральной плотности ρ от масштаба энергии изучаемой системы или процесса. Предположим, что спектральная плотность ρ_{gr} данного осциллятора, чувствительная к гравитационной постоянной, тоже не зависит от масштаба энергии. Тогда вероятность локализации чувствительных к гравитации осцилляторов внутри интервала частот «канала туннелирования» будет одинакова для всех систем и процессов. Если последний квантовый скачок $\psi_1 \rightarrow \psi_2$ осуществляется через такой «канал туннелирования», то вероятность его реализации будет осциллировать во время измерения с внешним низкочастотным возмущением, т. е. в нашем случае с частотой осцилляции гравитационной постоянной. Относительное число таких специфических элементарных актов должно быть мало по сравнению с полным числом актов, приводящих к появлению конечного продукта (или конечного состояния):

$$\rho_{gr} \ll \rho. \quad (5.7)$$

Мы можем сказать таким образом, что все элементарные акты туннелирования, приводящие к появлению конечного состояния изучаемой системы, естественно разделяются на два типа. Большая часть включает осцилляторы, нечувствительные к гравитационной постоянной, т. е. к внешнему низкочастотному возмущению. Меньшая часть включает осцилляторы, чувствительные к изменению гравитации. Эти два типа элементарных актов не взаимозаменяемы, их статистическая обработка приводит к образованию гистограмм с различными широтами огибающих кривых. Это объясняет сравнительную узость положительных и отрицательных выбросов на гистограммах и отвечает на пятый вопрос.

Кроме осциллирующей гравитационной постоянной, ее среднее значение зависит от локального распределения окружающих масс, поэтому тонкая структура гистограммы должна зависеть от положения измерительного устройства относительно, например, Солнца и Луны.

Глава 5. Проблема сверхслабых взаимодействий

Конечно, предлагаемое здесь объяснение эффекта Шноля не может интерпретировать все бесчисленные результаты, полученные в течение более чем 40 лет интенсивных исследований. Я надеюсь, однако, что предложенный подход (только подход) может помочь уяснить смысл фундаментальных результатов Шноля.

Кажется ясным, что будущая теория эффектов, открытых Шнолем, не потребует новых физических постулатов.

Часть III

НЕРЕШАЕМЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

Повторим смысл выражения «нерешаемые проблемы»

Мы будем называть нерешаемыми проблемы, решение которых невозможно в рамках современной физики (начало части II). С точки зрения автора в науке о живой материи существует две проблемы, решение которых требует принятия новых недоказуемых законов, новых принципов.

Проблема первых стадий прогрессивной биологической эволюции

Эта штука (жизнь) была выдумана и начата Господом Богом, но затем он занялся другими делами и оставил все остальное на самотек.

Н. В. Тимофеев-Ресовский
«Частное сообщение»

Курица — это устройство, чтобы делать яйцо из яйца.

С. Батлер

Начнем с определения.

Прогрессивная эволюция — это создание в ходе ее процесса все более и более организованных, сложных, целенаправленных структур.

Большинство биологов удовлетворяются верой в то, что дарвинистский и неodarвинистский [104] подходы решают все проблемы биологической эволюции. Не имеет смысла обсуждать здесь основы дарвинизма, одного из величайших достижений в истории науки. Научная и популярная библиография этой области биологии поистине необъятна.

Я думаю, тем не менее, что существуют по крайней мере два аспекта, требующих тщательного анализа за пределами традиционного дарвинизма.

Первый заключается в том факте, что точечные мутации приводят только к изменению генотипа и влияют, как правило, на образование одного белка.

Строго говоря, эволюционирует генотип, а естественный отбор и все изменения окружающей среды действуют только на фенотип. Чтобы стать объектом естественного отбора, однако, изменение фенотипа требует определенной уникальной последовательности изменений генотипа. И естественный отбор не будет эффективен до последнего изменения в этой последовательности. Одна цепочка ДНК животной клетки содержит около 10^9 нуклеотидов и легко посчитать, что вероятность случайного выбора определенной последовательности, выбора, например, десяти «правильных» мутаций («правильных» изменений генотипа) составляет около 10^{-40} . Случайное изменение в генотипе приводит в лучшем случае к изменению одного кодона, т. е. к изменению одной аминокислоты в одном белке.

Естественный отбор, однако, вроде работает. Дарвин был прав. Я не знаю — почему! Это значит, что я не могу свести это к основным принципам науки, имеющей дело с неживой материей (вывести это логически из первых принципов). Нужны новые принципы. Я не в состоянии их сформулировать. Что-то должно изменять существенно вероятность следующей случайной точечной мутации (точнее, ее реализации) после предыдущей. На самом деле это означает существование начального плана. Такой подход подвергся тщательному анализу в начале 20-х годов прошлого века выдающимся русским биологом Львом Бергом. Его фундаментальная работа «Номогенез, или эволюция на основе закономерностей» [105, 106] была переведена на английский язык и опубликована в Великобритании и США. Главное утверждение Берга может быть сформулировано следующим образом. Биологическая эволюция происходит в соответствии со строгими законами, в отличие от дарвиновской эволюции, которая основана на случайных событиях. Борьба за существование и естественный отбор играют в этом процессе вторичную роль и, во всяком случае, прогресс в организации не зависит от борьбы за существование.

Берг предложил следующее определение жизни. Мы называем живыми тела, которые в состоянии, как правило, реагировать целенаправленно на возмущение и систематически превращают тепло в работу (как сделанные человеком машины). Согласно Бергу главной проблемой биологической эволюции является обязательное возникновение целенаправленного ответа на воздействие.

На самом деле Берг сформулировал новый постулат, новый принцип: фундаментальным свойством жизни является целенаправленность. В одной из своих других книг, опубликованной в Петербурге одновременно с [105], Берг писал:

«Мы не знаем, какой принцип лежит в основе организма, части которого подчиняются целому. Мы не знаем также, почему в ходе эволюции возрастает сложность организма, т. е. мы не понимаем прогрессивной эволюции. Мы начинаем понимать, как происходит этот процесс, но не понимаем почему».

Невозможно здесь изложить все содержание этой блестящей книги, посвященной главным образом экспериментальным свидетельствам за и против дарвиновского подхода к биологической эволюции. Конечно, мы знаем теперь много вещей, о которых Берг не имел ни малейшего представления. Я не думаю, однако, что это новое знание в состоянии ответить на вызов Берга. Я не уверен, что постулат Берга отвечает на этот вызов.

Вернемся теперь к проблеме прогрессивной биологической эволюции, определение которой было дано в начале этой главы: прогрессивная эволюция — это создание в ее ходе все более и более организованных, сложных, целенаправленных структур.

Попытка физического подхода к решению этой проблемы была предпринята Ротштейном [107]. Перед изложением его взглядов желательно было бы ответить на вопрос: какой смысл имеют слова «более организованные структуры»? Что такое организация? Начнем опять с определения.

Организацией называется набор событий (результаты эксперимента, информация о состоянии системы и т. п.), вероятности которых взаимозависимы.

Получение информации об одном из событий сужает разброс вероятностей других событий. Организация — это информация, закодированная в структуре.

В неорганизованной системе все элементы независимы. В организованной системе некоторые элементы взаимозависимы.

Итак, пусть есть набор из n элементов и каждый элемент допускает m результатов измерения. Можно определить энтропию набора из n элементов (см. раздел 3.2 и уравнение 3.6), изменение энтропии равно информации, получаемой при выборе одного определенного элемента из набора из n элементов. В свою очередь, для каждого элемента можно определить набор m результатов эксперимента. Схему этой ситуации можно представить следующим образом:

$$\begin{array}{ccc} 1 & 2 & n \\ 1', 1'', \dots, 1^{(m)}; & 2', 2'', \dots, 2^{(m)}; & n', n'', \dots, n^{(m)}. \end{array}$$

Выберем по одному результату из m экспериментов для каждого из n элементов нашего набора событий. Этим способом можно образовать m^n новых наборов с n элементами в каждом наборе. Следуя Ротштейну, назовем эти наборы комплексонами. Энтропия каждого комплексона, который включает m альтернатив (т. е. m альтернативных результатов измерения) равен $k_B \log_2 m$. Если энтропия всего набора комплексонов равна суммарной энтропии всех альтернатив ($k_B n \log_2 m$), то энтропия комплексонов максимальна и степень организации (I_{org}) равна 0. Если взаимодействие между элементами так велико, что возможным оказывается только один комплексон, то набор комплексонов имеет нулевую энтропию, а степень организации системы максимальна. Таким образом, степень организации равна разнице между энтропией комплексонов и энтропией элементов. Степень организации — это информация (понижение энтропии), вносимая конструкцией. Организованная система всегда неравновесна. Ее энтропия (S) всегда ниже, чем энтропия равновесной системы (S_{eq}):

$$S = S_{eq} - k_B I_{org}. \quad (6.1)$$

Следует иметь в виду, однако, что вклад конструкции в суммарную энтропию любой системы пренебрежимо мал (см. гл. 3).

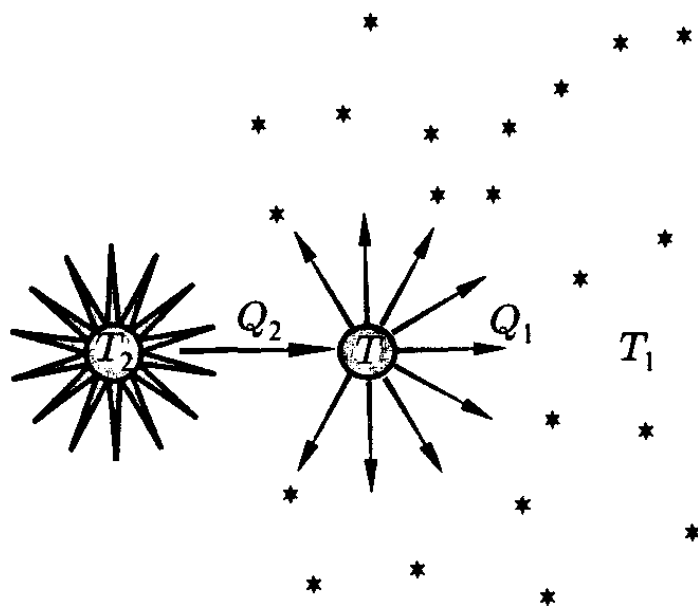


Рис. 6.1. Термодинамическая ситуация в системе Солнце—Земля—Космос

Теперь мы в состоянии рассмотреть попытку Ротштейна описать, как обобщенная термодинамика «толкает» эволюцию до-биологической организации [108]. До сих пор это была наиболее развитая попытка вывести прогрессивную биологическую эволюцию из основных физических принципов. Я считаю остроумные рассуждения Ротштейна существенно ошибочными, и поэтому должен тщательно обсудить их.

На рис. 6.1 схематически представлена до-биологическая Земля и ее связь с Солнцем и Космосом. Вот непосредственная цитата из [108].

«Когда Земля охлаждается настолько, что образуется постоянная масса воды и набор многих органических соединений (если они образуются), то вращение Земли подвергает многие ее области ежедневным альтернативным воздействиям Солнца и Космоса. В масштабе времени эволюции день бесконечно мал, так что можно думать о среднем устойчивом состоянии земного шара. Каждый день среднее количество теплоты Q_2 поступает от Солнца и каждую ночь теплота Q_1 испускается в Космос».

В стационарном состоянии

$$Q_2 - Q_1 = 0. \quad (6.2)$$

Пусть Q_2 поступает от источника теплоты при эффективной температуре T_2 , а Q_1 уходит в космос с температурой $T_1 < T_2$. Тогда возрастание энтропии за день ΔS_2 в соответствии со вторым законом термодинамики равно

$$\Delta S = \frac{Q_1}{T_1} - \frac{Q_2}{T_2} \geq 0. \quad (6.3)$$

Очевидно, в стационарном состоянии (6.2) изменение энтропии за день максимально и равно

$$\Delta S = \frac{Q}{T_1 - T_2}. \quad (6.4)$$

Минимальное (в данном случае нулевое) достигается, когда

$$\frac{Q_1}{T_1} = \frac{Q_2}{T_2}. \quad (6.5)$$

Продолжим цитату из [108]:

«По мере хода времени стационарное состояние земного шара будет меняться по следующей причине. Онзагер показал, что в стационарном состоянии диссипативной системы скорость производства энтропии минимальна. Теорема Рэлея о минимальной диссипации в механике (вспомним известный пример с вращающимся волчком) — это просто особый случай теоремы Онзагера. Если бы земля была тепловой машиной, совершающей работу W за один день, то согласно первому закону термодинамики

$$W = Q_2 - Q_1 > 0, \quad (6.6)$$

и в этом случае Q_1 будет равно $Q_2 - W$, а не Q_2 . Результирующая ΔS равна

$$\Delta S = \frac{Q_2 - W}{T_1} - \frac{Q_2}{T_2}. \quad (6.7)$$

Таким образом, скорость производства энтропии уменьшается. Согласно теореме Онзагера система поэтому будет „стараться эволюционировать“ к состоянию минимальной диссипации, производя работу. В случае вращающегося волчка работа заключается просто в подъеме центра тяжести так высоко, как возможно. Аналогичные вещи должны происходить и с Землей, как, например, возникновение глобальной картины ветров и течений. Этот тип эволюции к стационарному состоянию рассмотрен в работах Пригожина и Эйгена. Однако, работа W может не ограничиваться только механической энергией, кинетической или потенциальной. Имеются химические машины, электрические ячейки и много других термодинамических систем, к которым можно применить те же аргументы. Мы, конечно, больше всего заинтересованы в химических, фотохимических, электрохимических и других аналогичных системах, в которых работа W могла бы быть сохранена в форме свободной энергии».

Теоретическая возможность экзотических форм жизни, не основанных на органической химии, также рассмотрена в [108].

В случае вращающегося волчка, как только центр тяжести поднялся на максимально возможную величину, трение с поддерживающей поверхностью становится минимальным и никакое дальнейшее понижение производства энтропии невозможно. Волчок «засыпает», т. е. крутится на одном месте, пока не исчерпает свою кинетическую энергию и не «умрет». Он бы крутился бесконечно долго, если бы его кинетическую энергию можно было восстанавливать (т. е. если бы система была открытая).

В химических системах доступна более стабильная форма хранения свободной энергии, чем в случае волчка, а именно, образование метастабильных химических состояний. Динамические системы в стационарном состоянии, как только их отключат от источника энергии, быстро «умирают», как и волчок (за исключением специальных случаев идеальных жидкостей (гелий), или астрономических систем). Химические системы могут продолжать жить за счет сохраняемой свободной энергии, используя, например, пищу как топливо. Поэтому они могут жить в течение более длительных периодов изменений. Мы можем называть такие химические системы, для которых непосредственным источником энергии является Солнце, растениями. Системы, которые используют свободную энергию, сохраняемую в растениях, называются «животными».

Перед тем, как волчок «засыпает», он, очевидно, диссипирует энергию с увеличивающейся скоростью. Это справедливо для любой системы, эволюционирующей к стационарному состоянию. Когда стационарное состояние системы отключается от источника энергии, она эволюционирует к равновесию, т. е. ее энтропия возрастает. Степень этого возрастания определяется количеством организаций динамически сохраняемой системой от источника. Для сохранения метастабильной свободной энергии источник «делает» метастабильную систему с самого начала.

Таким способом Ротштейн описывает последовательность дарвиновской эволюции от создания сложных целенаправленных клеточных структур до возникновения организмов с разумом и индивидуальностью. Основным положением всей схемы является теорема Онзагера—Пригожина, согласно которой случайное образование конструкции понижает скорость производства энтропии и, таким образом, переводит

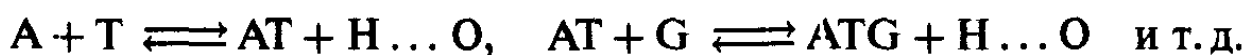
всю открытую систему в более стабильное стационарное состояние. На самом деле это означает, что Ротштейн подводит физический (термодинамический) фундамент под дарвиновский подход к биологической эволюции.

Я думаю, что все цитированные выше рассуждения полностью ошибочны.

Повторим снова, что понижение энтропии системы, вызываемое образованием конструкций (и тем более, имеющих смысл) пренебрежимо мало по сравнению с «тепловой» частью. Поэтому, никакое повышение сложности конструкции не способно «толкать» макроскопическую систему к какой-либо определенной цели. Кстати, онзагеровская неравновесная термодинамика не отличает энтропию конструкции от тепловой.

В цитированной выше монографии [30] Костлер предложил гипотетический сценарий создания осмысленной (то есть имеющей цель) конструкции на первых стадиях до-биологической эволюции.

Предположим, что в некотором водном резервуаре растворены в избытке нуклеотиды, из которых построена ДНК. Имеются четыре типа нуклеотидов: А, Г, С и Т. Эти нуклеотиды участвуют в реакции поликонденсации, которая приводит к образованию ди-, 3-, и других полинуклеотидов (однонитевые полимеры):



Известно, что равновесие этой системы сдвинуто влево (в сторону мономеров). Тогда небольшие количества полимерных цепей, которые всегда будут присутствовать в растворе в динамическом равновесии, должны иметь случайные последовательности, и априорные вероятности всех последовательностей одинаковы. Если условия постоянства равенства всех констант скоростей и концентраций не выдерживаются, то некоторые последовательности будут появляться чаще, и будет существовать определенное распределение априорных вероятностей. Однако, любая последовательность, возникающая в результате обратимой поликонденсации, не будет иметь смысла.

Кроме реакции синтеза и гидролиза однонитевых полимеров, в принципе, может происходить матричный синтез с помощью элементарных нуклеотидов, содержащихся в полимерной нити. После-

довательность нуклеотидов в новой цепочке полностью определяется последовательностью нуклеотидов в исходном однонитевом полимере: против А всегда будет Т, а против G — С. Это обусловлено стереохимией соответствующих нуклеотидов.

Первый двунитевой полимер возникает в результате случайного процесса очень малой вероятности: на одном из однонитевых полимеров. Нуклеотидный матричный синтез успевает закончиться перед гидролизом полимера. Последовательность нуклеотидов в однонитевой молекуле могла быть полностью случайна. Однако после матричного синтеза ситуация резко меняется. Двунитевой полимер гораздо стабильнее однонитевоего. Такой полимер практически не подвержен гидролизу. Последовательность нуклеотидов в таком долгоживущем двунитевом полимере становится осмысленной. Этот смысл крайне не прост: такая последовательность в двунитевой молекуле «живет» достаточно долго, чтобы реализовать редупликацию, а другие последовательности — нет. Концентрация однонитевых полимеров, имеющих такую, теперь специфическую, последовательность будет возрастать (они стабилизируются комплиментарным присоединением к стабильным двунитевым молекулам с этой последовательностью). Концентрация двунитевых молекул будет также возрастать за счет мономеров, благодаря процессу редупликации.

Случайно возникшие однонитевые полимеры с «хорошей», «осмысленной» последовательностью имеют теперь шанс остаться «живыми», образуя стабильные структуры с комплементарными полимерными молекулами, но однонитевые полимеры с «плохой», «бессмысленной» последовательностью неизбежно подвергнутся гидролизу. Небольшие случайные отклонения от «правильной» последовательности («мутации»), которые не изменяют значительно стабильность двунитевой структуры, также будут редуплицироваться, что приведет к новым системам, конкурирующим с первой за использование запаса доступных нуклеотидов.

Костлер не настаивает на том, что этот пример со стабильными самовоспроизводящимися системами нуклеиновых кислот связан с происхождением жизни на нашей планете. Это просто попытка показать наиболее существенные характеристики процесса создания осмысленной упорядоченности.

Следующие стадии должны привести к созданию более сложных конструкций, машин, компоненты которых также имеют определенную цель. После этого, и только после этого, может начаться любой тип биологической эволюции. Принципиальные трудности, возникающие на этих последних стадиях, уже были обсуждены выше. Я думаю, однако, что главное, и с моей точки зрения, нерешаемая трудность (конечно без допущения нового, недоказуемого принципа, не сводимого к уже принятым, привычным принципам физики) — это проблема создания первой машины. Конечно, некоторые характеристики этой будущей машины (клетки) можно понять, используя известные законы физики и физической химии, например, образование водных пузырьков с неодинаковым распределением ионов натрия и калия по обе стороны границы пузырька [109]. Такие характеристики, однако, станут осмысленными только после окончания строительства всей машины.

Какие новые принципы можно ожидать? Я могу представить себе только два возможных подхода. Среди бесчисленного количества возможных последовательностей (это действительно большое число, намного больше, чем число элементарных частиц во всей Вселенной), которые могут быть созданы в ходе добиологической эволюции, существуют немногие (может быть, одна), которые неминуемо приведут к построению первой машины. Вероятность случайного выбора одной из таких «счастливых» последовательностей равна нулю. Когда мы имеем дело с действительно большим числом возможностей, вероятность случайного выбора равна нулю. Обезьяна, случайно ударяющая по клавиатуре компьютера, никогда не напишет «Гамлета»!

Второй подход основан на предположении, что структура исходной последовательности не очень важна. Любая запоминаемая последовательность приведет к прогрессивной биологической эволюции.

Я думаю, что имеется только один выход из этой ситуации. Живые машины, как и неживые, должны быть приготовлены, построены в соответствии с существующим планом. На самом деле это и есть сущность номогенеза Берга.

Отложим спекуляции, касающиеся вопроса «кто или что приготовил план?», до последней главы этой книги.

Проблема индивидуального сознания

*What is mind? No matter.
What is matter? Never mind.*

A. Cogan [110]

Около двадцати лет назад я написал короткое эссе под названием «Наука и религия». Эти заметки были в значительной степени инициированы долгими ночными беседами с Николаем Тимофеевым-Ресовским (1900–1981). В 70-х годах он часто ночевал у меня во время его еженедельных визитов в Москву из Обнинска. В течении более чем двадцати лет нашего знакомства меня всегда поражало гармоническое сочетание в этом великом ученом истинной религиозности, интенсивной творческой активности в науке и широкой эрудиции в областях, далеких от его профессиональной деятельности. Взаимоотношение науки и религии его всегда волновало и даже мучило.

Двадцать лет назад эти заметки не могли быть опубликованы. После начала «перестройки» они появились в русском журнале «Наука и жизнь» [111] с помощью заместителя главного редактора этого журнала Рады Аджубей.

Некоторые части этого эссе близки к уже написанному в предыдущих главах. Я подверг его некоторому сокращению.

7.1. Наука и религия

Почти мистическая уверенность в могуществе и безошибочности науки, появившаяся с расцветом рационализма в XVII и XVIII столе-

тиях, несколько поколеблена в наши дни, но еще сильна, особенно среди образованных и полуобразованных членов нашего общества. Подавляющее большинство ученых России отвергло пионерские идеи Беркли и Юма, модернизированные затем Махом, Дюгемом и Пуанкаре. Люди до сих пор верят, что, описывая мир, наука его объясняет. Многие ученые находятся под влиянием примитивно оптимистических обещаний диалектического материализма об асимптотическом приближении к абсолютной истине, несмотря на убедительные доказательства обратного наукой сегодняшнего дня.

Объясняет ли наука что-либо? Понимаем ли мы что-либо по-настоящему?

Люди тщеславно и необоснованно верят в то, что человеческий мозг в состоянии, в принципе, понять истинный смысл вещей и событий в окружающем мире.

Каждый, кто профессионально работал в одной из областей естествознания, знает, что с ростом числа наблюдаемых фактов и теорий, их интерпретирующих, неизбежно приходится вводить новые постулаты, т. е. утверждения типа «это так, потому что это так». На заре науки постулаты не казались опасными: их истинность представлялась самоочевидной. Так было, например, с постулатами классической механики, хотя и не всегда. Первый закон Ньютона, являющийся постулатом, на первый взгляд не казался таким уж самоочевидным. Наоборот, ежедневный опыт склонялся в пользу постулатов Аристотеля. Постулаты Ньютона требовали большей степени абстракции и экстраполяции результатов наблюдения в меняющихся условиях. Но они были более «достоверны», так как были приложимы к большему числу наблюдаемых фактов. Люди привыкли к постулатам Ньютона, и они стали самоочевидными.

Процесс привыкания к новым идеям пронизывает всю историю естественных наук. «Ученые не меняют взглядов. Они просто вымирают» (Макс Планк). Новые поколения привыкают к новым идеям, которые они воспринимают с детства. Великие физики конца XIX – начала XX века не смогли принять квантовую механику, постулаты которой драматически отличались от постулатов классической физики. Сегодняшние студенты не испытывают никаких затруднений с текстами, касающимися проблем квантовой механики. Это происходит

не потому, что они понимают эти проблемы лучше, чем Лоренц или Планк, а потому, что они с самого начала привыкли к постулатам квантовой механики. Они не успели привыкнуть к тому, что постулаты классической физики самоочевидны и, потому, верны. На самом деле постулаты квантовой механики понятны и самоочевидны не более и не менее, чем постулаты старой физики. Все они являются утверждениями типа «это так, потому что это так».

По мере развития науки все сильнее чувствуется, что ее основы не доказуемы. Современная физика вакуума разрушает наши привычные идеи о пространстве. Успехи астрофизики заставили ученых принять концепцию «Большого Взрыва», которая разрушает наши привычные представления о пространстве и времени значительно более фундаментальным образом, чем это было сделано специальной и общей теориями относительности. Естественно, люди привыкнут к этому новому пониманию, и новые идеи станут самоочевидными. По мере своего развития наука приобретает черты религии: количество априорно, на веру принимаемых утверждений, растет.

В конечном счете, наука основана на вере в существование внешнего мира, не зависящего от индивидуального сознания. Без этой веры наука невозможна. Эта вера является основой недоказуемых утверждений (нет нужды пересказывать здесь рассуждения великих философов), которые накапливаются с увеличением числа менее фундаментальных постулатов, вводимых *ad hoc*.

Задачей науки является регистрация новых фактов и построение моделей (теорий), которые дают наиболее убедительные объяснения как можно большему числу фактов, используя как можно меньше постулатов.

Идеальная теория, т. е. единственная форма «понимания», доступная науке, однозначно описывает определенный набор фактов и с помощью человеческой логики приводит к предсказанию новых.

Каждый шаг в развитии науки отрезает целый ряд других возможных путей ее развития. В этом смысле эволюция науки напоминает биологическую эволюцию, когда каждая новая стадия отрезает многие возможные пути (не все — бывает конвергенция).

Значит ли все сказанное, что люди вообще не могут что-либо понимать, не могут быть полностью убеждены в чем-либо? Конечно, нет.

Существуют утверждения, в правильности которых я убежден наверняка, и которые для меня не требуют доказательств, потому что они даны мне непосредственно. Я убежден в существовании моего собственного индивидуального сознания. Я знаю точно, что я могу поднять свою собственную руку, если и когда я захочу, начать думать о чем-нибудь, сказать что-либо, вспомнить что-либо. Не имеет никакого значения, что направление моих мыслей или даже их появление, вероятно (не могу быть уверен, это уже область науки), зависит от моего взаимодействия с окружающим миром. Я знаю наверняка, что мой выбор мыслей и возможных действий зависит от меня самого. Это знание о существовании моей свободной воли не включает других людей. Тьюринг показал невозможность (в рамках человеческой логики, а другой у нас нет) отличить «снаружи» человека, у которого есть индивидуальное сознание, от остроумно сконструированного автомата, у которого его нет*. Поэтому индивидуальное сознание и свобода воли человека всегда будут вне области науки.

Это ощущение или, если хотите, вера основаны на знании, непосредственно данном каждой личности. В конечном счете, это означает убеждение в существовании души. Поэтому любой агностик, любой атеист знает (какие бы умелые логические конструкции он ни использовал, чтобы скрыть от себя это знание), что он, по крайней мере, лично он, обладает душой. Удивительный парадокс: многие люди убеждены в правильность вещей, которых они на самом деле не понимают, но отвергают то, в правильности чего они на самом деле уверены.

Как уже было сказано выше, проблемы индивидуального сознания и души лежат за пределами науки. И не только сегодняшней науки. Имеется множество научных проблем, лежащих за пределами науки наших дней в том же смысле, как проблема радиоактивности была за пределами науки во времена Галилея или Ньютона. Проблема индивидуального сознания лежит за пределами любой мыслимой науки.

* См. обсуждение теста Тьюринга и других вопросов, связанных с сознанием и искусственным интеллектом, в книге Р. Пенроуза «Новый разум императора» [117] — *Прим. ред.*

Наука решит проблему мозга и разума, проблему сложной нервной системы, возникшей в ходе биологической эволюции. Наука решит эти проблемы своим способом, сведя их к недоказуемым постулатам, логически проложив путь от постулатов к наблюдаемым фактам.

Индивидуальное сознание, которое имею я, и, весьма вероятно, имеют другие люди (чем я лучше других?) и которым обладают, по всей вероятности, все живые объекты, является совершенно иным типом проблемы. Проблема души, не поддающаяся научному анализу, принадлежит к области «истинной» религии (независимо от конфессий). Эта проблема касается того, что «существует» (выбор слов в человеческом языке ограничен) вне материального мира, но в тесном контакте с ним¹⁾.

Все религии основаны на вере в существование души. Мироззрение любого религиозного человека требует абсолютно сознательного убеждения в существовании собственной индивидуальной души. Это убеждение не зависит от религиозного формализма, от набора догм, от системы принятых дополнительных постулатов, т. е. от конкретной конфессии. В этом отношении все существующие религии отличаются от науки только тем, что их постулаты логически не связаны с окружающим миром. Во всех других отношениях религия — просто плохая наука, которая не подчиняется правилам, выработанным наукой со времен Бэкона и позволяющим реальной науке использовать постулаты и логику для описания и, часто, предсказания фактов материального мира.

Кроме веры в существование души многие формальные религии верят в ее неуничтожимость, т. е. в какую-то форму жизни души после смерти тела. Такая вера вполне естественна. Наличие индивидуального сознания, этой драгоценной «вещи», более важной, чем любой материальный атрибут, делает идею о ее полной потере непереносимой. Этот вопрос не может быть решен ни наукой, ни религией. Для науки вопрос не имеет смысла, так как само существование души не может быть предметом научного исследования. Это знание дано каждой личности непосредственно, оно не может быть ни логически доказано,

¹⁾ «Ибо мир предметов и мир теней / Все же тесно связаны меж собой» (Юрий Левитанский).

ни экспериментально наблюдаемо другими личностями. Недавние попытки подхода к этой проблеме (опрос людей, переживших клиническую смерть [112]) ничего не обещают в этом отношении, поскольку, как и любые факты (даже если это действительно факты), допускают несколько недоказуемых интерпретаций.

Религия, как и наука, не может ни доказать, ни отвергнуть догму о продолжении жизни души после смерти тела. Ответ сводится, поэтому, к индивидуальной вере. К сожалению, дать ответ на этот персональный вопрос может только смерть.

7.2. Заключительные замечания

Последняя глава была написана много лет назад. Ее публикация через примерно 10 лет [111] вызвала поток сердитых писем главному редактору от философов и ученых.

Вообще говоря, существуют только три возможных подхода к этой проблеме: идеалистический монизм, материалистический монизм и дуализм. Эти подходы были описаны и анализированы многими авторами. С моей точки зрения наиболее ясно они сформулированы в [110].

Преобладающая точка зрения современного научного сообщества сводится к материалистическому монизму, согласно которому сознание и ум являются только результатом активности мозга. Часто повторяемое изречение: *мозг секретирует мысли, как печень — желчь*. Это вопрос веры, любая дискуссия здесь бессмысленна. В [110] Коган писал:

«Если история науки и человеческих мыслей может нас чему-нибудь научить, то только тому, что любые формулировки, связывающие биологию и психологию, абсолютно недостаточны».

Наиболее широко распространенным вариантом этого подхода в наши дни стал «компьютерный функционализм». Мозг не необходим для феномена сознания, важно лишь иметь достаточно сложную систему с правильно связанными между собой компонентами. Такая система будет иметь такие же мысли, убеждения, желания и свободу воли, как любое живое существо. Опубликовано много книг и статей, как в пользу такого подхода, так и против него. Я думаю, что эта проблема имеет только семантический смысл (см. предыдущую главу).

Идеалистический монизм не считает сознание атрибутом только одного ума, так как существует лишь Единый Ум, который объясняет все. Это было сказано епископом Беркли в 1710 году, и никто из его последователей не смог добавить ничего существенного. Е. Вигнер выразил эту точку зрения несколько иначе.

«Имеется два типа реальности: существование моего сознания и реальность существования всего остального, последняя реальность не абсолютна, а только относительна».

Несколько иной подход к этой проблеме представил Эрвин Шредингер в своих лекциях, прочитанных в 1943 году в Тринити Колледже (Дублин) [4]. Вот схема его рассуждений.

Мое тело функционирует как механизм и подчиняется всем законам природы. Мой непосредственный опыт, однако, утверждает, что я управляю действиями моего тела и могу предсказать их результат. Единственный возможный вывод из этих двух утверждений может быть следующий: «я», т. е. любое индивидуальное сознание, это нечто, способное управлять движениями атомов в соответствии с законами природы. Любой субъект рассматривает свое сознание, свою душу, как принадлежащую только ему. С другой стороны, почти каждый думает, что имеется столько различных душ, сколько различных тел. Шредингер считает последнее утверждение ошибочным. Он заканчивает свою книгу весьма туманными рассуждениями о едином всеобщем сознании, о всеобщей душе, включающей все индивидуальные души, каждая из которых идентична со всеобщей душой. Поэтому (я не в состоянии понять его логику) существование индивидуальной души сохраняется после смерти. Взгляды Шредингера являются смесью идеалистического монизма и дуализма, предложенного в начале XVII века Декартом. По Декарту имеются две взаимодействующие сущности — умственная и физическая. Значительно позже Чарльз Шеррингтон писал [114]:

«То, что мы можем состоять из двух фундаментальных элементов, не более невероятно, чем если бы мы состояли из одного».

Время от времени делаются попытки предложить теории (объяснения) сознания в рамках современной или возможной будущей физики. Я думаю, что наиболее интересной и изобретательной в этом отношении является монография известного английского математика

и физика Пенроуза [115]. В этой увлекательной книге автор описывает современное состояние физики и предлагает искать ответы не в компьютерах, а в новых направлениях квантовой механики (нелокальные взаимодействия). Читать эту книгу очень интересно. Я полагаю, однако, что, как и при любом научном подходе, конечная цель этого направления недостижима.

Мои личные ответы на наиболее важные вопросы двух последних глав:

1. Я знаю, что у меня есть свободная воля и душа.
2. Я не знаю принципов взаимодействия между душой и телом и думаю, что их не знает никто и знать никогда не будет.

Литература

1. Блюменфельд Л. А. Проблемы биологической физики. М.: Наука, 1974; 2-е изд. 1977.
2. La opera di Alessandro Volta. Ediz. naz. I. Milano, 1918. P. 26.
3. Timofeeff-Ressovsky N. V., Zimmer K. G., Delbruck M. // Nachr. Gess. Wiss. Gottingen. 1935. V. 1. P. 189–245.
4. Schroedinger E. What is Life? And Mind and Matter. Cambridge University Press, 1967 (рус. пер.: Шредингер Э. Что такое жизнь? С точки зрения физика. М.: Атомиздат, 1972).
5. Watson J., Crick F. // Nature. 1953. V. 171. P. 964.
6. Shannon C. E., Weaver W. The Mathematical Theory of Communication. University of Illinois Press, 1949.
7. Wiener N. CYBERNETICS or Control and Communications in the Animal and the Machine. N. Y: John Wiley, 1950 (рус. пер.: Винер Н. Кибернетика, или управление и связь в животном и машине. М., 1968).
8. Brillouin L. Science and Information Theory. N. Y.: Academic, 1956 (рус. пер.: Бриллюэн Л. Наука и теория информации. М.: Физматгиз, 1960).
9. Лифшиц И. М. // ЖЭТФ. 1968. Т. 55. С. 2408.
10. Лифшиц И. М., Гросберг А. Ю. // ЖЭТФ. 1973. Т. 65. С. 2399.
11. Planck M. Das Princip der Erhaltung der Energie. Leipzig, 1887.
12. Gibbs J. W. Collected Works. New Haven, 1948.
13. Boltzman L. Lectures on Gas Theory. Berkeley, 1964 (рус. пер.: Больцман Л. Лекции по теории газов: Пер. с нем. / Под ред. Б. И. Давыдова. М.: Гостехиздат, 1956.)
14. Schroedinger E. Statistical Thermodynamics. Cambridge, 1946 (рус. пер.: Шредингер Э. Статистическая термодинамика. М.: ИЛ, 1948).

15. Хинчин А. Я. Математические основания статистической механики. М., 1943¹⁾.
16. Tolman R. C. Statistical Mechanics. N. Y.: Oxford University Press, 1938.
17. Baeyer H. C. von. Maxwell's Demon. N. Y.: Random House, 1998.
18. Maxwell J. C. Theory of Heat. London, 1971.
19. Rothstein J. Physical Demonology // Methods. 1959. V. 11. № 42. P. 94.
20. Feynman R. P., Leighton R. B., Sands M. The Feynman Lectures on Physics. Vol. 4. Addison-Wessley Publishing Company, Reading, 1963 (рус. пер.: Фейнман Р., Лейтон Р., Сэндс М. Фейнмановские лекции по физике. М.: Мир, 1967 (неоднократно переиздавалась)).
21. Gibbs J. W. // Trans. Conn. Acad. V. 3. № 108. P. 1875–1876.
22. Gibbs J. W. Elementary Principles in Statistical Mechanics. N. Y., 1902. (рус. пер.: Гиббс Дж. В. Основные принципы статистической механики. М.; Л.: Гостехиздат, 1946; то же в кн.: Гиббс Дж. В. Термодинамика. Статистическая механика. М.: Наука, 1982).
23. Gibbs J. W. The Scientific Papers. Vol. 1. N. Y., 1902.
24. Блюменфельд Л. А., Гросберг А. Ю. // Биофизика. 1995. Т. 40. С. 653–660.
25. Rothstein J. Nuclear Spin Echo Experiments and the Foundations of Statistical Mechanics // American Journal of Physics. 1957. V. 25. P. 510–518.
26. Hahn E. L. // Phys. Rev. 1950. V. 80. P. 580.
27. Hahn E. L. // Phys. Today. 1953. V. 6. P. 4.
28. Rothstein J. // American J. of Physics. 1957. V. 25. P. 510–518.
29. Rothstein J. // Foundations of Physics. 1974. V. 4. P. 83–89.
30. Quastler G. The Rise of Biological Organization. New Haven: Yale University Press, 1964. (рус. пер.: Кастлер Г. Возникновение биологической организации. М.: Мир, 1967.)
31. Blumenfeld L. A., Tikhonov A. N. Biophysical Thermodynamics. Molecular Machines of the Living Cell. N. Y.; Berlin; Heidelberg; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Barcelona; Budapest: Springer-Verlag, 1994.

¹⁾ Эта чрезвычайно интересная и глубокая монография была опубликована во время Великой Отечественной войны в России и, я предполагаю, почти забыта в России и неизвестна на Западе.

32. *Feynman R. P.* Forces in molecules // *Phys. Rev.* 1939. V. 56. P. 340.
33. *Glasston S., Laidler K. G., Eyring H.* Theory of Rate Processes: The Kinetics of Chemical Reactions. Viscosity, Diffusion, and Electrochemical Phenomena. N. Y.: McGraw-Hill, 1941.
34. *Блюменфельд Л. А.* Активационные параметры ферментативных реакций // *Биофизика.* 1971. Т. 16. С. 724–727.
35. *Блюменфельд Л. А.* // *Биофизика.* 1972. Т. 17. С. 954–959.
36. *Blumenfeld L. A.* // *J. Theoret. Biol.* V. 58. P. 269–284.
37. *Henry E. R., Hofreichter J., Eaton W.* // Structure, Dynamics and Function of Biopolymers. Springer Series in Biophysics. N. Y.: Springer-Verlag, 1987. P. 20–24.
38. *Blumenfeld L. A., Davydov R. N., Magonov S. N., Vilu R. O.* // *FEBS Letters.* 1974. V. 49. P. 246.
39. *Monod J., Changeux J. P., Jacob F.* Allosteric Proteins and Cellular Control System // *J. Mol. Biol.* 1963. V. 6. P. 306.
40. *Bersucker I. B., Stavrov S. S., Vechter B. G.* // *Biofizika.* 1979. V. 24. P. 413.
41. *Blumenfeld L. A.* Physics of Bioenergetic Processes. Berlin; Heidelberg; N. Y.; Tokyo: Springer-Verlag, 1983.
42. *Blumenfeld L., Pleshanov P.* Structure, Dynamics and Function of Biomolecules. A Marcus Wallenberg Symposium / Edited by *Ehrenberg A., Rigler R., Graeslund A., Nilsson L.* Berlin; Heidelberg; N. Y.; London; Paris; Tokyo: Springer-Verlag, P. 171–175.
43. *Blumenfeld L. A., Davydov R. M.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1979. V. 549. P. 225–240.
44. *The Fluctuating Enzyme* / Ed. by *Welch G. R.* N. Y.: Wiley, 1986.
45. *Isied S., Cuehn C., Worosila C.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1984. V. 106. P. 1722–1726.
46. *Creutz C., Suten N.* // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1973. V. 70. P. 1701–1703.
47. *Creutz C., Suten N.* // *J. Biol. Chem.* 1973. V. 249. P. 6788–6795.
48. *Gutman M., Nachliel E.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1990. V. 1015. P. 391–414; *ibid.* 1972. V. 35. P. 569–595; *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 1974. V. 227. P. 74–97.
49. *McClare C. W. F.* // *J. Theor. Biol.* 1971. V. 30. P. 1–34.
50. *McClare C. W. F.* // *J. Theor. Biol.* 1972. V. 35. P. 233–246.

51. *McClare C. W. F.* // *J. Theor. Biol.* 1972. V. 35. P. 569–595.
52. *McClare C. W. F.* // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1974. V. 227. P. 74–97.
53. *Blumenfeld L. A., Grosberg A. Yu., Tikhonov A. N.* // *J. Chem. Phys.* 1991. V. 95. P. 7541–7549.
54. *Chance B., DeVault D. Legalais L., Mela L., Jonetanu T.* // *Fast Reactions and Primary Processes in Chemical Kinetics* / Ed. by *Claesson S.* 5th Nobel Symp. Stockholm: Almqvist and Wiksell, 1967. P. 437.
55. *Chance B., Lee C. P., Ohnishi T., Higgins J.* // *Electron Transport and Energy Conservation* / *Tager J. M., Papa S., Qungliariello E., Slater E. S.* Bari: Adriatica Editrice, 1970. P. 29.
56. *Shen Y., Shen G. M.* // *Scientia Sin.* 1962. V. 11. P. 1097–1106.
57. *Hind G., Jagendorf A. T.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1963. V. 49. P. 715–722.
58. *Tyszkiewicz E., Roux E.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1975. V. 66. P. 1400.
59. *Mitchell P.* // *Nature.* 1961. V. 191. P. 144–148.
60. *Williams R. J. P.* // *J. Theoret. Biol.* 1961. V. 1. P. 1–13.
61. *Blumenfeld L. A., Burbaev D. S., Davydov R. M.* // *The Fluctuating Enzyme* / Ed. by *Welch G. R.* N. Y.: Wiley, 1986. P. 369–402.
62. *Chance B., Williams G. R.* // *Adv. Enzymol.* 1956. V. 17. P. 65.
63. *Jagendorf A., Uribe E.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1966. V. 55. P. 170–177.
64. *Reid R. A., Moile J., Mitchell P.* // *Nature.* 1966. V. 212. P. 256.
65. *Boyer P., Strokes B., Wolcott R., Degani C.* // *Federation Proc.* 1975. V. 34. P. 1711–1717.
66. *Kayalar C., Rosing J., Boyer P.* // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1976. V. 72. P. 1153–1159.
67. *Harris D., Slater E.* // *Biochem. Biophys. Acta.* 1975. V. 387. P. 335–348.
68. *Harris D., Rosing J., Van de Stadt R., Slater E.* *Biochem. Biophys. Acta.* 1973. V. 314. P. 149–153.
69. *Slater E.* // *Dynamics of Energy Transducing Membranes* / Ed. by *Ernster L., Rstabrook R., Slater E.* Amsterdam: Elsevier, 1974. P. 985–996.
70. *Блюменфельд Лев, Кольтовер Валерий* // *Биофизика.* 1972. Т. 21. С. 946.

71. *McCarty R. E., Fuhrmann J. S., Tsuchia M.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1971. V. 68. P. 2522–2526.
72. *Wagner R., Ponse G., Strotmann H.* // European J. Biochem. 1986. V. 161. P. 205–209.
73. *Abrahams J., Leslie A., Lutter R., Walker J.* // Nature. 1994. V. 370. P. 621–628.
74. *Junge W., Lill H., Engelbrecht S.* // Trends Biochem. 1997. V. 22. P. 420–423.
75. *Noji H., Yasuda R., Yoshida M., Kinoshita K., Jr.* // Nature. 1997. V. 386. P. 299–302.
76. *Kinoshita K., Jr., Yasuda R., Noji H., Ishiwata S., Yoshida M.* // Cell. 1998. V. 93. P. 21–24.
77. *Stock D., Leslie A. G. W., Walker J. E.* // Science. 1999. V. 286. P. 1700–1705.
78. *Adachi K., Yasuda R., Noji N., Itoh H., Harada Y., Yoshida M., Kinoshita K.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. P. 7443–7447.
79. Special Issue // Bioch. Biophys. Acta. 2000. V. 1458.
80. *Becker E. W.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2000. V. 97, P. 157–161.
81. *Burlakova E. B., Konradov A. A., Khudyakov I. V.* Effect of Chemical Agents in Ultralow Doses on Biological Objects // Journal of Nonlinear Biology. 1990. V. 1. P. 77–91.
82. *Пальмина Н. П., Мальцева Е. Л., Пинзар Е. Л., Бурлакова Е. Б.* // Российский химический журнал. 1999. Т. 43. Вып. 5. С. 55–63.
83. *Бурлакова Е. Б.* Особенности действия сверхнизких доз биологически активных веществ и физических факторов малой интенсивности // Российский химический журнал. 1999. Т. 43. Вып. 5. С. 3–11.
84. *Deliconstantinos G., Kopeikina-Tsiboukidou L., Villiotou V.* // Pharmacology. 1987. V. 36. P. 1153.
85. *Gick G. G., Zeytlin F. N., Brazeau P. et al.* // Proc. Nat. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 1553.
86. *Gilles R., Gilles S., Jaenicke L.* // Z. Naturforsch. 1984. Bd. 39. S. 584.
87. *Mackay D.* // Toxicology and Chem. 1988. V. 7. P. 1.

88. *Goldstein W., Griego R., Wovsy C.* Diffusion-limited Forward Rate Constants in Two Dimensions. Application to the Trapping of Cell Surface Receptors by Coated Pits // *Biophys. J.* 1984. V. 46. P. 573.
89. *Блюменфельд Л. А.* Параметрический резонанс, как возможный механизм действия сверхнизких концентраций биологически активных веществ на клеточном и субклеточном уровнях // *Биофизика.* 1993. Т. 38. С. 123–126.
90. *Benveniste J. et al.* Human Basophil Degranulation Triggered by Very Dilute Antiserum Against Ig E // *Nature.* 1988. V. 333. P. 816.
91. *Шноль Симон.* Спонтанные синхронные превращения актомиозиновых молекул из одного состояния в другое в растворе // *Вопросы медицинской химии.* 1958.
92. *Shnoll S. E., Pozharski E. V., Zenchenko T. A. et al.* Fine Structure of Distributions in Measurements of Different Processes as Affected by Geophysical and Cosmophysical Factors // *Phys. Chem. Earth (A).* 1999. V. 24. P. 711–714.
93. *Шноль С. Е., Коломбет В. А., Пожарский Е. В. и др.* Реализация дискретных состояний при флуктуациях в макроскопических процессах // *Успехи физических наук.* 1998. Т. 41. С. 1025–1035.
94. *Шноль С. Е., Коломбет В. А., Зинченко Т. А. и др.* Космофизическая природа «макроскопических флуктуаций» // *Биофизика.* 1998. Т. 43. С. 909–915.
95. *Кириллов А. А.* // *ЖЭТФ.* 1999. Т. 88. С. 1051–1057.
96. *Шноль С. Э., Удальцова Н. В., Коломбет В. А.* О регулярности в дискретном распределении результатов измерений (космофизические аспекты) // *Биофизика.* 1992. Т. 37. С. 467–488.
97. *Шноль С. Э., Коломбет В. А., Удальцова Н. В., Бодрова Н. В.* Дискретные макроскопические флуктуации различной природы // *Биофизика.* 1989. Т. 34. С. 711–722.
98. *Перевертун Т. В., Удальцова Н. В., Коломбет В. А., Шноль С. Э.* Макроскопические флуктуации в водных растворах белков и других соединений, как возможное следствие космо-геофизических факторов // *Биофизика.* 1981. Т. 26. С. 604–614.
99. *Блюменфельд Л. А.* Возможная интерпретация явления макроскопических флуктуаций // *Биофизика.* 1999. Т. 43. С. 7–11.

100. *Blumenfeld L. A., Chernavskii D. S.* Tunneling of electrons in biological processes // *J. Theor. Biol.* 1973. V. 39. P. 1.
101. *Шноль С. Э., Пожарский Е. В., Коломбет В. А. и др.* // *Российский химический журнал.* 1997. Т. 41. С. 30–39.
102. *Шноль С. Э.* // *Итоги науки и техники. Молекулярная биология.* 1985. Вып. 5. С. 13.
103. *Leggett A. J., Chakravarty S., Dorsey A. T., Fisher M. P. A., Garg A., Zwerger W.* // *Rev. Modern Phys.* 1987. V. 59. P. 1.
104. *Evolution, the Modern Synthesis* / Ed. by *Huxley J. S.* London: Allen and Unwin, 1942.
105. *Берг Л. С.* Номогенез, или эволюция на основе закономерностей. Пг., 1922.
106. *Берг Р. Л.* Генетика и эволюция. Избранные работы. Новосибирск, 1993.
107. *Rothstein J.* Entropy and the Evolution of Complexity and Individuality // *Prebiological Self-organization of Matter* / Ed. by *Cyril Ponnampertuma, Eirich F. R.* Hampton: A. Deepak Publishing, 1990. P. 51–98.
108. *Rothstein J.* Generalized Life // *Cosmic Search.* 1979. V. 1. P. 35–38, 44–46.
109. *Tverdislov V. A., Yakovenko L. V., Salov D. V., Tverdislova I. L., Hianik T.* // *Gen. Physiol. Biophys.* 1999. V. 18. P. 73–85.
110. *Cogan A. I.* // *Perception.* 1995. V. 24. P. 811–826.
111. *Блюменфельд Л. А.* // *Наука и жизнь.* 1989. Вып. 10. С. 60–63.
112. *Moody R. A., Jr.* *Life after Life.* Bantam Book, 1975 (рус. пер.: *Моуди Р. Жизнь после жизни.* М., 1999 (многократно переиздавалась)).
113. *Wigner E.* // *Mind in Nature. Nobel Conference XVII* / Ed. by *Elvee R. Q.* San Francisco: Harper & Row, 1981.
114. *Sherrington Ch. S.* *Man on his Nature.* N. Y., London: Penguin & Pelican Books, 1955.
115. *Penrose R.* *Shadows of the Mind. A Search for the Missing Science of Consciousness.* Oxford; N. Y.; Melbourne: Oxford University Press, 1994.
116. *Boyer P.* The ATPsynthase — a Splendid Molecular Machine // *Ann. Rev. Biochem.* 1997. V. 66. P. 717–749.
117. *Пенроуз Р.* *Новый разум императора.* М.: Едиториал УРСС, 2002.

Издательство УРСС

специализируется на выпуске учебной и научной литературы, в том числе монографий, журналов, трудов ученых Российской Академии наук, научно-исследовательских институтов и учебных заведений.



Уважаемые читатели! Уважаемые авторы!

Основываясь на широком и плодотворном сотрудничестве с Российским фондом фундаментальных исследований и Российским гуманитарным научным фондом, мы предлагаем авторам свои услуги на выгодных экономических условиях. При этом мы берем на себя всю работу по подготовке издания — от набора, редактирования и верстки до тиражирования и распространения.

Среди недавно вышедших книг мы предлагаем Вам следующие.

Арнольд В. И. Математические методы классической механики.

Арнольд В. И., Козлов В. В., Нейштадт А. И. Математические аспекты классической и небесной механики.

Галимов Э. М. Феномен жизни. Между равновесием и нелинейностью. Происхождение и принципы эволюции.

Пригожин И. От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках. Пер. с англ. Изд. 2-е.

Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. Пер. с англ.

Пригожин И., Стенгерс И. Время. Хаос. Квант. К решению парадокса времени. Пер. с англ.

Тарасов В. Б. От многоагентных систем к интеллектуальным организациям: философия, психология, информатика.

Агеев Е. П. Неравновесная термодинамика в вопросах и ответах.

Малинецкий Г. Г., Потапов А. Б. Современные проблемы нелинейной динамики.

Малинецкий Г. Г. Хаос. Структуры. Вычислительный эксперимент.

Пенроуз Р. Новое мышление императора. Пер. с англ.

Вильф Ф. Ж. Логическая структура частной теории относительности.

Вильф Ф. Ж. Логическая структура квантовой механики.

Вильф Ф. Ж. Еще раз о спине точечной частицы, формуле Эйнштейна и релятивистском уравнении Дирака. Изд. 2-е, перераб.

Галеев Э. М. Оптимизация: теория, примеры, задачи.

Методология биологии: новые идеи (сиергетика, семиотика, коэволюция). Под ред. *Баксанского О. Е.*

Шлегель Г. Г. История микробиологии. Пер. с нем.

Лотова Л. И. Морфология и анатомия высших растений.

Леках В. А. Ключ к пониманию физиологии.

Ельяшевич М. А. Атомная и молекулярная спектроскопия.

Мюнстер А. Химическая термодинамика. Пер. с нем. Изд. 2-е.

Грибов Л. А. От теории спектров к теории химических превращений.

По всем вопросам Вы можете обратиться к нам:
тел./факс (095) 135-44-23, тел. 135-42-46
или *электронной почтой urss@urss.ru.*
Полный каталог изданий представлен
в *Интернет-магазине: http://urss.ru*

Издательство УРСС

*Научная и учебная
литература*



Представляет Вам свои лучшие книги:



Кapiца С. П., Курдюмов С. П., Малинецкий Г. Г.
Синергетика и прогнозы будущего.

С позиций синергетики и нелинейной динамики рассматриваются проблемы, еще недавно целиком относившиеся к сфере гуманитарного знания. Среди них математическое моделирование исторических процессов, глобальные демографические прогнозы, стратегическое планирование будущего человечества, изменение императивов развития цивилизации, прогноз развития системы образования.

Актуальность и острота обсуждаемых проблем побудила авторов прибегнуть к необычной форме изложения. Анализ научных результатов в различных частях книги предваряет предельно простое и ясное изложение развиваемых авторами концепций и получаемых выводов. Это делает книгу доступной не только для студентов, аспирантов, исследователей, но и для широкого круга читателей, интересующихся завтрашним днем человечества.

Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р.

Физика процессов эволюции.

Книга известного немецкого физика В. Эбелинга и его учеников и единомышленников Р. Файстеля и А. Энгеля посвящена анализу процессов эволюции с позиций синергетики и динамики нелинейных систем. Значительное внимание авторы уделяют проблеме переработки информации нелинейными динамическими системами. Изложение опирается на широкий круг результатов, полученных исследователями в различных странах мира.



Квасников И. А. Молекулярная физика.

Квасников И. А. Термодинамика и статистическая физика. Т.1–3.

Табор М. Хаос и интегрируемость в нелинейной динамике.

**Издательство
УРСС**

**(095) 135-42-46,
(095) 135-44-23,
urss@urss.ru**

Наши книги можно приобрести в магазинах:

- «Библио-Глобус» (м. Лубянка, ул. Мясницкая, 6. Тел. (095) 925-2457)
- «Московский дом книги» (м. Арбатская, ул. Новый Арбат, 8. Тел. (095) 203-8242)
- «Москва» (м. Охотный ряд, ул. Тверская, 8. Тел. (095) 229-7355)
- «Молодая гвардия» (м. Полянка, ул. Б. Полянка, 28. Тел. (095) 238-5083, 238-1144)
- «Дом деловой книги» (м. Пролетарская, ул. Марксистская, 9. Тел. (095) 270-5421)
- «Старый Свет» (м. Пушкинская, Тверской б-р, 25. Тел. (095) 202-8608)
- «Гюизис» (м. Университет, 1 гум. корпус МГУ, комн. 141. Тел. (095) 939-4713)
- «У Кентавра» (РГГУ) (м. Новослободская, ул. Чаякова, 15. Тел. (095) 973-4301)
- «СПб. дом книги» (Невский пр., 28. Тел. (812) 311-3954)

Книга посвящена анализу ряда фундаментальных проблем биофизики, объектом которых являются живые системы. Читателю этой книги не предполагается специального биологического или физического образования.

В первой части монографии изложена краткая история биологической физики, рассмотрены основные понятия и законы термодинамики и статистической физики, а также описаны великие парадоксы физики, анализ которых имеет принципиальное значение для понимания сути некоторых важнейших проблем биологической физики.

Вторая часть книги посвящена анализу некоторых «решаемых» задач биофизики, связанных с выяснением молекулярных механизмов ферментативного катализа и преобразования энергии в живой клетке, а также проблеме сверхслабых взаимодействий, влияющих на биохимические, физиологические и физико-химические процессы.

В третьей части монографии рассмотрены две проблемы в науке о живой материи, решение которых требует принятия новых недоказуемых законов, новых принципов. Этими «нерешаемыми» проблемами биологической физики, по мнению автора, являются проблема первых стадий прогрессивной биологической эволюции и проблема индивидуального сознания.



Лев Александрович Блюменфельд

Основатель крупнейшей биофизической школы. Тридцать лет он возглавлял созданную им в 1959 году на физическом факультете кафедру биофизики. В то время это была первая в мире кафедра биофизики. В течение многих лет Л.А.Блюменфельд возглавлял Совет по радиоспектроскопии при Академии наук. До последних дней своей жизни в качестве заместителя главного редактора он активно участвовал в работе журнала «Биофизика» и был членом редколлегии других научных журналов.

Ни многочисленные жизненные трудности, ни тяжелая болезнь не могли остановить исключительно насыщенную и плодотворную творческую жизнь автора. Окончательную правку русского издания своей последней монографии «Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики» Л.А.Блюменфельд выполнил 3 сентября 2002 года, за несколько минут до своего ухода из жизни.



9 785354 012172

Издательство **УРСС**
НАУЧНОЙ И УЧЕБНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ



E-mail: urss@urss.ru
Каталог изданий
Internet: <http://urss.ru>
Тел./факс: 7 (095) 135-44-23
Тел./факс: 7 (095) 135-42-48